

Jörg Haberstroh

Die isolierte
hepatointestinale Chemotherapeutikumapplikation
mittels selektiver intraarterieller Katheterplatzierung
am Schwein

Hämatologische und klinisch chemische Untersuchungen

Disbui. München

1987



Aus dem
Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel)
angefertigt unter der Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über die
Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. h. c. Gerrit Dirksen

Die isolierte
hepatointestinale Chemotherapeutikaapplikation
mittels selektiver intraarterieller Katheterplatzierung
am Schwein
Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Jörg Haberstroh
aus
Neukirchen-Vluyn bei Moers

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. J. Wittmann

Tag der Promotion: 27. Februar 1987

1.1.1	Einleitung	1
1.1.2	Frühjahr	2
1.1.3	Sommer	3
1.1.4	Herbst	4
1.1.5	Winter	5
1.2	Einleitung	6
1.3	Einleitung	7
1.4	Einleitung	8

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

1.1.1	Einleitung	1
1.1.2	Frühjahr	2
1.1.3	Sommer	3
1.1.4	Herbst	4
1.1.5	Winter	5
1.2	Einleitung	6
1.3	Einleitung	7
1.4	Einleitung	8
1.5	Einleitung	9
1.6	Einleitung	10
1.7	Einleitung	11
1.8	Einleitung	12
1.9	Einleitung	13
1.10	Einleitung	14
1.11	Einleitung	15
1.12	Einleitung	16
1.13	Einleitung	17
1.14	Einleitung	18
1.15	Einleitung	19
1.16	Einleitung	20
1.17	Einleitung	21
1.18	Einleitung	22
1.19	Einleitung	23
1.20	Einleitung	24
1.21	Einleitung	25
1.22	Einleitung	26
1.23	Einleitung	27
1.24	Einleitung	28
1.25	Einleitung	29
1.26	Einleitung	30
1.27	Einleitung	31
1.28	Einleitung	32
1.29	Einleitung	33
1.30	Einleitung	34
1.31	Einleitung	35
1.32	Einleitung	36
1.33	Einleitung	37
1.34	Einleitung	38
1.35	Einleitung	39
1.36	Einleitung	40
1.37	Einleitung	41
1.38	Einleitung	42
1.39	Einleitung	43
1.40	Einleitung	44
1.41	Einleitung	45
1.42	Einleitung	46
1.43	Einleitung	47
1.44	Einleitung	48
1.45	Einleitung	49
1.46	Einleitung	50
1.47	Einleitung	51
1.48	Einleitung	52
1.49	Einleitung	53
1.50	Einleitung	54
1.51	Einleitung	55
1.52	Einleitung	56
1.53	Einleitung	57
1.54	Einleitung	58
1.55	Einleitung	59
1.56	Einleitung	60
1.57	Einleitung	61
1.58	Einleitung	62
1.59	Einleitung	63
1.60	Einleitung	64
1.61	Einleitung	65
1.62	Einleitung	66
1.63	Einleitung	67
1.64	Einleitung	68
1.65	Einleitung	69
1.66	Einleitung	70
1.67	Einleitung	71
1.68	Einleitung	72
1.69	Einleitung	73
1.70	Einleitung	74
1.71	Einleitung	75
1.72	Einleitung	76
1.73	Einleitung	77
1.74	Einleitung	78
1.75	Einleitung	79
1.76	Einleitung	80
1.77	Einleitung	81
1.78	Einleitung	82
1.79	Einleitung	83
1.80	Einleitung	84
1.81	Einleitung	85
1.82	Einleitung	86
1.83	Einleitung	87
1.84	Einleitung	88
1.85	Einleitung	89
1.86	Einleitung	90
1.87	Einleitung	91
1.88	Einleitung	92
1.89	Einleitung	93
1.90	Einleitung	94
1.91	Einleitung	95
1.92	Einleitung	96
1.93	Einleitung	97
1.94	Einleitung	98
1.95	Einleitung	99
1.96	Einleitung	100

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Schrifttum	2
2.1. Alternative Möglichkeiten der Tumor- therapie	2
2.1.1. Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome	2
2.1.2. Bestrahlungstherapie	2
2.1.3. Therapie durch Hyperthermie	3
2.1.4. Chemotherapie	4
2.1.4.1. Ganzkörperperfusion	5
2.1.4.2. Regionale Perfusion	5
2.1.4.2.1. Extremitätenperfusion mit Rezirkulation des Perfusats über einen extrakorporalen Kreislauf	5
2.1.4.2.2. Organperfusion mit Rezirkulation des Perfusats über einen extrakorporalen Kreislauf	6
2.1.4.2.3. Organperfusion ohne gezielte Rezirkulation per einmaliger Infusion des Perfusats über einen selektiv verlegten intraarteriellen Katheter	9
2.1.4.2.4. Organperfusion ohne gezielte Rezirkulation per einmaliger Bolusapplikation des Per- fusats über einen selektiv verlegten intra- arteriellen Katheter	10
2.1.5. Chemotherapeutika	13
3. Eigene Untersuchungen	16
3.1. Fragestellung	16
3.2. Material und Methodik	16
3.2.1. Präoperative Versorgung	16

3.2.2.	Anästhesie	17
3.2.2.1.	Prämedikation	17
3.2.2.2.	Narkoseeinleitung	17
3.2.2.3.	Daueranästhesie	17
3.2.3.	Versuchsaufbau	17
3.2.3.1.	OP-Technik (chirurgische Gefäßdarstellung)	17
3.2.3.2.	Angiographie-Technik	18
3.2.4.	Versuchsablauf	27
4 .	Ergebnisse	32
4.1.	Statistische Berechnung, tabellarische und graphische Übersicht der Parameter	32
4.1.1.	Leukozyten	33
4.1.2.	Erythrozyten	34
4.1.3.	Thrombozyten	35
4.1.4.	Hämoglobin	36
4.1.5.	Hämatokrit	37
4.1.6.	Natrium	38
4.1.7.	Kalium	39
4.1.8.	Calcium	40
4.1.9.	Chlorid	41
4.1.10.	Phosphor	42
4.1.11.	Kreatininkinase	43
4.1.12.	Kreatinin	44
4.1.13.	Harnstoff	45
4.1.14.	Gesamt-Protein	46
4.1.15.	Gesamt-Bilirubin	47
4.1.16.	γ -GT	48
4.1.17.	Alkalische Phosphatase	49
4.1.18.	α -Amylase	51
4.1.19.	Lipase	52
4.1.20.	GPT (ALT)	54
4.1.21.	GOT (AST)	56
4.1.22.	Laktat	58
4.2.	Beschreibung der Ergebnisse	59

5.	Diskussion	61
5.1.	Analyse der Blut- und Serumwerte	61
5.2.	Kritisches Resümee	65
6.	Schrifttumsverzeichnis	67
7.	Zusammenfassung	77
8.	Summary	78
9.	Abkürzungsverzeichnis	79
	Lebenslauf	
	Danksagung	

1. Einleitung

Die Methodik der intraarteriellen Applikation eines Zytostatikums zur regionalen Perfusion des Stromgebietes eines Tumors und/oder dessen Metastasen stellt neben chirurgischen, radiologischen und systemchemotherapeutischen Maßnahmen sowie der Hyperthermie eine Methode der Krebsbekämpfung dar. Ihr Prinzip ist in der Literatur mehrfach beschrieben (2,4,5,46,68). Ebenso liegen Studien über die therapeutische Auswirkung vor (54,58).

Das Konzept der regionalen Perfusion ist einleuchtend, da mit ihr im Tumorgebiet eine höhere Zytostatikumkonzentration als im umliegenden Gewebe bei gleichzeitig geringeren systemischen Belastungen erreicht werden kann.

Die isolierte, intraarterielle Chemotherapeutika-Perfusion der Leber alleine bringt gegenüber der systemischen Applikation bei geringerer Belastung eine Ansprechrate von 40-80% (22,70,72). Hierdurch inspiriert entwickeln Schütz (75), Weinhard (81), Wenzel (83) und Wissler (85) ein Modell zur isolierten gastrointestinalen Perfusion mittels extrakorporalen Kreislauf am Schwein.

Sie kombinieren somit die isolierte Perfusion der Leber mit der isolierten Perfusion von Abschnitten des Intestinums.

Über die alleinige, isolierte Perfusion des Intestinums ist nur eine Publikation von Ryan et al. (73) 1958 zugänglich. An 13 Hunden wird nach Laparotomie durch Kanülierung der A. mesenterica cranialis sowie der V. porta und Unterbindung der Kollateralgefäße das Darmkonvolut isoliert.

Das chirurgische Procedere im Rahmen der extrakorporalen, isolierten gastrointestinalen Perfusion hat sich als sehr aufwendig erwiesen und ist für einen im Allgemeinzustand ohnehin reduzierten Krebspatienten äußerst belastend.

Ziel der eigenen Untersuchung soll es daher sein, eine isolierte hepatointestinale Chemotherapeutikaapplikation mittels selektiver, arterieller Katheterplatzierung in die A. hepatica und die A. mesenterica cranialis an klinisch gesunden Schweinen durchzuführen.

Das besondere Interesse gilt dabei dem Verhalten hämatologischer und serologischer Parameter als Ausdruck von regionalen und systemischen Nebenwirkungen nach simultaner Infusion und

Bolusinjektion eines Zytostatikums.

2. Schrifttum

2.1. Alternative Möglichkeiten der Tumorthherapie

2.1.1. Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome

Die chirurgischen Maßnahmen beinhalten die Darmresektion nach den Prinzipien der Radikalität, d.h., die tumorbehafteten Kolonabschnitte werden en bloc mit allen regionären Lymphknoten entfernt (37). Dabei wird nach der "no touch isolation"-Technik von Turnbull vorgegangen, indem eine Blockade des Gefäßstromes sowie der Verschluss des Darmlumens proximal und distal des Tumors durchgeführt wird (74).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei radikal operierten Primär-Tumoren ohne Lymphknotenbeteiligung ca. 68% ; bei Lymphknotenbeteiligung liegt sie bei 34% (74).

Die chirurgische Entfernung der Lebermetastasen durch Leberteilresektion oder Enukleation hat sich als wirksame Maßnahme erwiesen. Foster und Berman (30) weisen nach, daß die Fünf-Jahres-Überlebenszeit bei Patienten mit operablen Lebermetastasen bei über 20% liegt. Allerdings sind überhaupt nur bei 5-10% der Patienten mit Lebermetastasen Resektionen sinnvoll und möglich (69).

2.1.2. Bestrahlungstherapie

Zwischen Tumorzellen und "normalen" Zellen bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede bezüglich der Strahlenempfindlichkeit.

Entscheidend für den Schädigungseffekt ionisierender Strahlen in therapeutischer Dosis ist deren Einwirken in der Zellteilungs-

phase, die bei Tumorgewebe wesentlich häufiger ist als in gesundem Gewebe (Erwachsener). Zellen in der G_2 -Phase (Vorbereitung auf Mitose) und in der S-Phase (DNS-Synthese) sind besonders strahlensensibel (80). Unter Berücksichtigung der Regenerationsfähigkeit einer Zelle (auch der Tumorzelle), werden Einzeldosen zeitlich fraktioniert verabfolgt (40). In der Regel wird die Strahlentherapie als Kombinationstherapie in Verbindung mit chirurgischen Maßnahmen und/oder einer Chemotherapie durchgeführt. Gleichzeitig wird gegebenenfalls durch eine gute O_2 -Versorgung des Tumorgewebes (6,7) bzw. Gaben von radiosensibilisierenden Substanzen (z.B. Metronidazol, Misonidazol) ein verbessertes Therapieergebnis erzielt (80). Je nach Lage des Tumors wird lokale oder systemische Bestrahlung bevorzugt. Der Erfolg der Ganzkörperbestrahlung ist jedoch zweifelhaft (9,17). Zukunftsweisend, jedoch noch nicht praxisreif, ist die Kopplung von Radionukleiden an monoklonale Tumorantikörper (35).

2.1.3. Therapie durch Hyperthermie

Tumorzellen zeichnen sich unter anderem durch ihre besondere Hitzeempfindlichkeit aus (20). Kann ein Tumor auf $42,5-45^{\circ}\text{C}$ erwärmt werden, so führt dies zu einer zytotoxischen Wirkung durch Irritation der Zellmembran (28,52).

Zu unterscheiden ist die Ganzkörper- und die lokale (regionale) Hyperthermie.

Lange et al. (52) zeigen an VX-2 Tumoren beim Kaninchen die tumorzerstörende Wirkung durch ganzkörperhypertherme Perfusion. Es kommt zu ausgedehnten Nekrosen des Tumorgewebes. Das nicht befallene Gewebe zeigt keine Veränderungen (38).

1983 veröffentlichen Lange et al. (51) erste Ergebnisse von 14 konventionell inkurablen Malignompatienten, bei denen mittels arteriovenöser Shunt-Technik eine extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie mit einer Kerntemperatur von $41,8^{\circ}\text{C}$ über 6 h durchgeführt wird. Bei Erreichen der Sollwerttemperatur wird die Hyperthermie durch systemische Chemotherapie ergänzt.

Bis 1986 können Lange et al. (53) 110 Ganzkörperhyperthermien

via extrakorporalem Kreislauf durchführen. Es handelt sich dabei vorwiegend um Patienten mit Karzinomen des Magen-Darmtraktes und erheblichen Systemerkrankungen (systemische Folgeerkrankungen). Die Hyperthermie wird als Solotherapie oder als Kombinations-therapie (zum Beispiel in Verbindung mit einer Chemotherapie) im Anschluß an chirurgische Maßnahmen angewandt. Totale Remission kann nicht erreicht werden. 25% der Fälle sind als partielle Remission einzustufen, bei 35% kann ein Stillstand des malignen Prozesses über drei Monate festgestellt werden.

2.1.4. Chemotherapie

Die Chemotherapie läßt sich prinzipiell in eine systemische und eine lokale (regionale) unterteilen.

Da ein Zytostatikum nicht gezielt nur Tumorzellen angreift, sondern auch nicht entartete Zellverbände, kommt es gerade bei systemischer Chemotherapie zu erheblichen, den ganzen Organismus betreffenden Nebenwirkungen. Insbesondere Zellen mit hoher Teilungsrate wie z.B. Darmschleimhaut und Knochenmark sind erheblichen Irritationen ausgesetzt. Störungen im Bereich der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie), Immundepression und den klinischen Hauptsymptomen wie Nausea, Vomitus, Haarausfall, etc. sind die Folge.

Bei lokaler (regionaler) Chemotherapie lassen sich solche Nebenwirkungen selbst bei Dosiserhöhung einschränken.

Dabei wird das Zytostatikum mittels extrakorporalen, regionalen Kreislaufs oder per intraarterieller Injektion selektiv durch Perfusion an den Wirkort appliziert.

Perfusion bedeutet die Durchströmung eines Gefäßgebietes. Das Perfusat kann dabei rezirkulieren oder nach einmaliger Perfusion im Körper verbleiben. Die Rezirkulation des Perfusats wird durch den Aufbau eines extrakorporalen Kreislaufs mittels Rollerpumpe und arteriovenöser Shunttechnik erreicht.

Der Perfusion mittels extrakorporalen Kreislaufs ist die Perfusion mit nicht rezirkulierendem Perfusat im Sinne einer Infusion bzw. Bolusinjektion gegenüberzustellen. Hierbei wird das Chemotherapeutikum per Hand oder mittels eines externen oder

implantierten Pumpensystems über einen Gefäßkatheter appliziert. Es lassen sich also folgende Perfusionstypen unterscheiden:

2.1.4.1. Ganzkörperperfusion

2.1.4.2. Regionale Perfusion

2.1.4.2.1. Extremitätenperfusion mit Rezirkulation des Perfusats über einen extrakorporalen Kreislauf

2.1.4.2.2. Organperfusion mit Rezirkulation des Perfusats über einen extrakorporalen Kreislauf

2.1.4.2.3. Organperfusion ohne gezielte Rezirkulation per einmaliger Infusion des Perfusats über einen selektiv verlegten intraarteriellen Katheter

2.1.4.2.4. Organperfusion ohne gezielte Rezirkulation per einmaliger Bolusapplikation des Perfusats über einen selektiv verlegten intraarteriellen Katheter

Jede dieser Perfusionsmethoden läßt sich mit Hyperthermie und/oder Chemotherapie verbinden.

Zu 2.1.4.1.

Mori et al. (61), Lange et al. (52) sowie Hilling (38) erproben die hypertherme Ganzkörperperfusion am VX-2-Tumor (Papillomatose) des Kaninchens (77).

Während Mori et al. dem Perfusat zusätzlich verschiedene Zytostatika zusetzt, beschränken sich Lange et al. (52) und Hilling (38) ausschließlich auf die hypertherme Perfusion. In allen Fällen kann eine deutliche Tumorregression festgestellt werden.

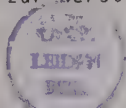
Zu 2.1.4.2.

Im Gegensatz zur Ganzkörperperfusion wird bei der regionalen Perfusion die zu perfundierende Extremität bzw. das Organ durch einen gefäßchirurgischen Eingriff kreislaufmäßig vollständig vom übrigen Organismus isoliert.

Zu 2.1.4.2.1.

Die isolierte (extrakorporale) hypertherme Extremitätenperfusion wird in zunehmenden Maße als eine Therapiemöglichkeit bei malignen Melanomen der Arme oder Beine genützt.

Creech et al. (21) setzen in den fünfziger Jahren eine modifizierte Herz-Lungen-Maschine zur Herstellung eines isolierten Extremitätenkreislaufs ein.



Bis 1956 werden 24 Patienten mit lokal metastasierenden bzw. rezidivierenden malignen Extremitäten-Tumoren (Sarkome und Melanome) mit N-Lostverbindungen perfundiert.

Stehlin et al. (79) entwickeln das von Cavaliere et al. (20) 1967 in die isolierte extrakorporale Zytostatikaperfusion eingeführte Hyperthermie-Prinzip weiter. Es gelingt ihnen, eine optimale Temperatur an der durchströmten Extremität von 40°C durch fortlaufende Messungen der Muskeltemperatur und durch zusätzliche Erwärmung der perfundierten Extremität mit wasser-durchströmten Wärmemanschetten aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit malignen Melanomen an einer Extremität im klinischen Stadium III A (Lokalrezidive und regionale Metastasen ohne Lymphknotenbeteiligung), das bis dahin eine absolute Indikation zur Amputation darstellt, kann der Anteil der Fünf-Jahres-Überlebenden von 22 auf 74% bei Erhaltung der befallenen Extremität verbessert werden.

Krements et al. (50) geben 1979 in einer Verlaufsstudie über 20 Jahre an 286 Patienten mit malignen Melanomen des Stadium I (lokale Primärtumore) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 87% nach isolierter extrakorporaler Extremitätenperfusion an. Bei 20 Patienten des Stadiums II (Metastasen im Umkreis von 3 cm zum Primärtumor) beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate 36% und bei Patienten des Stadiums III (regionale Metastasen in Haut und Bindegewebe) 27%.

Zu 2.1.4.2.2.

A) Isolierte extrakorporale Leberperfusion

Ghussen et al. (33) zeigen an 10 Hunden die Durchführbarkeit der isolierten Leberperfusion via extrakorporalen Kreislauf mittels eines speziellen Kathetersystems, Rollerpumpe und Oxygenator. Die Dauer der Perfusion beträgt 1 h unter normothermen Bedingungen. Das gesunde Lebergewebe wird dabei nicht irreversibel geschädigt.

Merker et al. (59) weisen anhand transmissionselektronenmikroskopischer Untersuchung des Lebergewebes von 19 Hunden im Anschluß an eine Leberperfusion eine im Vergleich mit anderen Zytostatika gute Verträglichkeit von 5-Fluorouracil (5-FU) nach.

Sindelar (78) führt 1984 10 isolierte normo- (37°C) und hypertherme (41°C) Leberperfusionen an Schweinen durch. Dabei zeigt sich, daß 5-FU-Dosen von 100-500 mg/kg KGW keine Hepato-toxizität mit Ausnahme einer vorübergehenden Erhöhung der Leber-enzym-Aktivitäten im Serum nach sich ziehen. Eine systemische Intoxikation wird nicht beobachtet. Erst nach Perfusion mit 1000 mg/kg KGW 5-FU kommt es zu Lebernekrosen.

5-FU wird daher auch das Mittel der Wahl für die ersten isolierten Leberperfusionen am Menschen:

Nachdem Ausman 1961 (8) die Methode erstmals an 5 Patienten anwendet, führen Aigner et al. 1983 (3) an 2 Patienten mit Lebermetastasen colorektaler Karzinome die isolierte Leberperfusion mit 5-FU durch. Dabei werden 300 bzw. 450 mg 5-FU/Leber verabreicht. Sonographische Untersuchungen sowie "second-look"-Laparoskopien verifizieren die beachtliche Tumorregression.

Bis 1984 führen Aigner et al. (4) an Menschen 27 isolierte Leberperfusionen über jeweils 60 Minuten durch, wobei die 5-FU-Dosis auf 200-1000mg/Leber erhöht wird. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 8 Monate gegenüber 2-3 Monaten ohne Therapie.

Die Autoren merken dabei folgendes kritisch an:

1. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten führen nach Leberperfusion extrahepatische Metastasen (Peritoneum, Lungen, lokales Anastomosenrezidiv) zum Tode.
2. Offen bleibt die Frage, ob die peritoneale Metastasierung daraufhin erst sekundär entsteht oder schon zum Zeitpunkt der isolierten Leberperfusion in Form von Mikrometastasen vorhanden ist.

Ramming (71) zeigt, daß die Medikamentenkonzentration im Tumor bei selektiver intraarterieller Gabe 5-20mal höher als im umliegenden Gewebe ist.

Mehrere Autoren (22,70,72) dokumentieren mit 40-80% eine deutlich höhere Ansprechrate der Tumoren auf 5-FU oder 5-Fluorodesoxyuridin (5-FUDR) nach selektiver intraarterieller Gabe gegenüber systemischer Applikation.

B) Isolierte extrakorporale Perfusion des Gastrointestinaltraktes

Die isolierte Perfusion des Gastrointestinaltraktes findet ihre

Begründung in dem häufigen Auftreten von Lokalrezidiven der gastrointestinalen Tumoren, die durch eine isolierte Leberperfusion chemotherapeutisch nicht beeinflusst werden können. Schütz (75), Weinhardt (81), Wenzl (83) und Wissler (85) bearbeiten experimentell die isolierte gastrointestinale Perfusion (GIP) am Schwein. Dabei wird folgendes Perfusionsmodell entwickelt:

Der gastrointestinale Kreislauf wird durch Kanülierung des Truncus coeliacus, der A. mesenterica cranialis und der V. cava vollständig vom systemischen Kreislauf getrennt und an eine modifizierte Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit vorgeschaltetem Oxygenator und Wärmetauscher angeschlossen. Das Perfusat wird in die beiden arteriellen Schenkel gepumpt und gelangt über den venösen Schenkel wieder zurück zur HLM. Es werden zwei Versuchsgruppen gebildet. Gruppe I dient der Untersuchung der Perfusionsmethodik und der Auswirkung auf die perfundierten Organe. In der zweiten Gruppe wird dem Perfusat zusätzlich 30 mg 5-FUDR/Tier zugesetzt. Schon in der Gruppe ohne Zytostatikumzusatz steigen die Leber- und Pankreasenzymwerte innerhalb 24 h nach der Perfusion deutlich an (GOT 394 U/l, GPT 66 U/l, Lipase 430 U/l). Nach Zugabe von 5-FUDR zum Perfusat treten extreme Erhöhungen der Enzymwerte auf (GOT 1069 U/l, GPT 136 U/l, Lipase 626 U/l). Die histologischen Untersuchungen (85) von Leber und Pankreas ergeben Leberzellnekrosen und akute nekrotisierende Pankreatitiden. Die Schwere der Organveränderungen spiegelt sich auch in der hohen Mortalitätsrate von ca. 50% innerhalb der ersten 24 h post perfusionem wieder. Für die hohe Mortalitätsrate werden vor allem operationsbedingte Blutverluste oder perfusionsabhängige Hypoxie des perfundierten Gewebe verantwortlich macht. In Gruppe II führt man die Kombination aus FUDR-bedingter Gewebetoxizität und perfusionsbedingter Gewebehypoxie als Todesursache an.

Zu 2.1.4.2.3.

Die Methode der regionalen Organperfusion im Sinne einer intraarteriellen Infusion wird 1950 von Klopp et al. (48) an Ratten und Hunden experimentell erarbeitet.

Im Gegensatz zur Perfusion mit rezirkulierendem Perfusat, bei der ein künstlicher extrakorporaler Kreislauf aufgebaut wird, wird im Falle der selektiven intraarteriellen Infusion ein Zytostatikum mittels eines externen oder implantierten Pumpensystems oder manuell über Katheter in die Versorgungsarterien des Zielorgans infundiert. Das mit Zytostatikum vermischte Blut wird nicht rezirkuliert.

Die Katheter werden entweder operativ nach Laparotomie in den Truncus coeliacus bzw. in die A. hepatica implantiert oder nach der Seldinger Methode perkutan über die A. femoralis eingeführt und dann zum Zweck der intraarteriellen Leberinfusion (HAI) unter Durchleuchtungskontrolle selektiv bis in die A. hepatica vorgeschoben.

Von vielen Autoren liegen Studien über arterielle intrahepatische Infusionen vor (42,44,57,64,65,66,67,82).

Kemeny et al. (44) führen an 45 Patienten eine Leberinfusion mit 0,3 mg/kg FUDR pro Tag an 14 aufeinanderfolgenden Tagen durch.

Bei 41 Patienten wird eine "partial response" ($\hat{=}$ Tumorregression 50%) erzielt. In 19 Fällen (46%) werden mittels Endoskopie schwere gastrointestinale Schädigungen nachgewiesen (z.B. Ulcera, diffuse Gastritis und Duodenitis).

29 (71%) Patienten weisen erhöhte Leberwerte auf (AP, GOT, LDH, Bilirubin). Die mittlere Überlebensrate beträgt bei Patienten mit weniger als 20% Tumorbeteiligung an der Leber 13 Monate, bei Patienten mit mehr als 60% nur 6 Monate.

Weiss et al. (82) kommen zu vergleichbaren Ergebnissen.

21 Patienten mit Lebermetastasen vorwiegend kolorektaler Karzinome erhalten eine Infusaid^R Pumpe implantiert, über die 0,2-0,3 mg/kg/Tag 5-FUDR in zweiwöchigem Zyklus alternierend mit zweiwöchiger 0,9% NaCl-Heparin-Infusion verabreicht wird.

6 (29%) Patienten sprechen auf die Therapie an. Die mittlere Überlebensrate nach Pumpenimplantation beträgt 13 Monate gegenüber 4 Monaten einer unbehandelten Vergleichsgruppe.

Johnson et al. (42) erzielen mit der intraarteriellen Infusion von 0,3 mg/kg/Tag FUDR für 14 Tage pro Monat eine "Response-Rate" von 44%, mit einer mittleren Überlebenszeit von einem Jahr. Massey et al. (57) geben nach 38 intraarteriellen Leberinfusionen (15-30 mg/kg KGW 5-FU) mittels eines externen Pumpensystems (Barron^R pump) eine mittlere Überlebenszeit der Patienten von 8 Monaten an.

Auch Oberfield (64) weist mit der percutanen intraarteriellen Leberinfusion mittels externen Pumpensystems vergleichbare Ergebnisse auf. Ein objektives Ansprechen der Therapie wird in 75% der Fälle beobachtet. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 8,5 Monaten.

Ramming et al. (71) kommen in einer vergleichenden Literaturstudie mit 10 Autoren zu folgendem Ergebnis:

1. Die Ansprechrate nach Infusion von 5-FU bzw. 5-FUDR in die A. hepatica liegt bei 42% gegenüber 7-10% nach systemischer Applikation.
2. Die mittlere Überlebenszeit nach arterieller intrahepatischer Infusion liegt bei 11 Monaten gegenüber 6 Monaten nach systemischer und drei Monaten ohne Therapie.

Zu 2.1.4.2.4.

Lee et al. (54) weisen 1980 die höhere Konzentration von Adriamycin Metaboliten in der Leber nach intraarterieller Bolusinjektion gegenüber der intravenösen Bolusinjektion nach. Kinami et al. (45) vergleichen in einer Studie von 1972 die einmalige intraarterielle Bolusinjektion (1 Minute Injektionszeit) mit der intraarteriellen kontinuierlichen Infusion über 2-3 Tage. Insgesamt werden 46 Fälle betrachtet, von denen 33 zur Bolusgruppe und 13 zur Infusionsgruppe gehören. Appliziert werden entweder 0,5-0,8 mg/kg Mitomycin oder 10-15 mg/kg 5-FU. Subjektive Verbesserung des Befindens zeigen sich bei Gruppe I (Bolus) in 76% der Fälle, in Gruppe II (Infusion) bei 46% der Patienten. Objektive Verbesserung ($\hat{=}$ 30% Verkleinerung der Hepatomegalie bzw. des Tumorzvolumens) zeigen sich bei 52% bzw 31% der Patienten aus Gruppe I bzw. Gruppe II. Weiterhin kann bei beiden Gruppen ein Sinken der AP- und LDH-Aktivität und der Bilirubin-Konzentration im Serum beobachtet werden.

Die GOT- und GPT-Aktivitäten im Serum normalisieren sich bei einigen Patienten ganz. Es zeigen sich bei der einmaligen Bolusapplikation keine signifikanten Verlängerungen der Überlebenszeit gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu liegt die mittlere Überlebenszeit bei wiederholter Bolusgabe mit 7,5 Monaten deutlich höher gegenüber 3,3 Monaten ohne Therapie. In einigen Fällen taucht die Frage der Resistenzbildung der Tumorzellen gegenüber dem Zytostatikum nach wiederholter Bolusgabe auf.

Kinami und Miyazaki (46) beschreiben in einer 1976 veröffentlichten Studie die selektive (Katheterposition im Truncus coeliacus) und superselektive (Katheter liegt in der Arteria hepatica) intraarterielle "One Shot" (Bolus) Methode zur Behandlung inoperabler Lebertumoren.

Von 45 Patienten werden 32 (Gruppe I) nach der selektiven und 13 (Gruppe II) nach der superselektiven Methode behandelt. Die Katheter werden nach der Seldinger Methode via A. femoralis eingebracht. Appliziert werden 15-40 mg Mitomycin C. In der Gruppe I beträgt die objektive Verbesserung des Krankheitsbildes 50%, in der Gruppe II 85%. Die Verkleinerung des Tumorgewebes um mehr als 50% kann bei 19% aller Patienten der Gruppe I und 62% aller Patienten der Gruppe II beobachtet werden.

Die wiederholte Bolusapplikation (mehr als 2 mal im Abstand von je 2 Wochen) führt zu einer zusätzlichen Verbesserung des Therapieerfolges.

Bartkowski et al. (10) vergleichen 1986 in einer Versuchsreihe an Ratten mit induzierten Novikoff-Hepatomen die intraarterielle Leberinfusion via A. hepatica, die portalvenöse Leberinfusion sowie die systemische Infusion via V. cava mit einer wiederholten Bolusgabe von 5-FUDR bzw. 5-FU in die entsprechenden Gefäße. 5-FUDR und 5-FU werden täglich 60 mg/kg KGW bzw. 31,7 mg/kg KGW als kontinuierliche Infusion oder als tägliche Bolusinjektion an 5 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben.

Als Parameter für lokale Toxizität wird GOT, GPT und Gesamtbilirubin bestimmt. Eine signifikante Verkleinerung des Tumolvolumens im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigt sich nur nach intraarterieller Infusion. Auf allen drei Applikationswegen zeigen die Tumore nach der Infusionstherapie ein stärkeres Ansprechen als nach der Bolusinjektion. Die höchste systemische Toxizität, die anhand der Veränderungen an den Knochenmarkstammzellen beurteilt

wird, ist nach Verabreichung in die V. cava zu sehen, gefolgt von der in die Portalvene. Die geringsten Nebenwirkungen stellen sich nach der intraarteriellen Applikation ein. Die kontinuierliche Infusion erweist sich gegenüber der wiederholten Bolusgabe als stärker lebertoxisch. Bezüglich der systemischen Toxizität liegen die Verhältnisse umgekehrt.

Zusammengefaßt sprechen folgende Gründe für eine intraarterielle Chemotherapie ohne Rezirkulation des Perfusats:

1. Die mittlere Überlebenszeit ist mit 14 Monaten gegenüber 6 Monaten bei unbehandelten Patienten und 8 Monaten bei Patienten mit systemischer Chemotherapie verlängert (12, 13, 41, 71, 86). Dabei ist die Lebensqualität deutlich verbessert.
2. Die Responderate nach systemischer Chemotherapie liegt bei nur 23% (11, 34, 56, 60), gegenüber 40-80% bei der isolierten intraarteriellen Chemotherapie (22).
3. Die chirurgische Extirpation von Lebermetastasen ist zwar prinzipiell eine gute Therapie, sie kann jedoch nur in 5-10% aller Fälle zur Anwendung kommen, da sie ihre Grenze bei diffuser multipler Metastasierung findet (1, 26, 28, 29, 31, 69, 84).
Weiterhin ist jeder größere operative Eingriff bei diesen Patienten mit einer höheren Mortalitätsrate (17%) behaftet (27).
4. Da die percutane Platzierung des Infusionskatheters per Seldinger Methode unter Durchleuchtungskontrolle bei über 85% aller Patienten gelingt (67), bleibt ihnen eine operative Platzierung per Laparotomie (die bei der intraarteriellen Leberperfusion mit extrakorporalen Kreislauf notwendig ist) in der Regel erspart.
5. Insbesondere bei der Therapie von Lebermetastasen läßt sich mittels der intraarteriellen Infusion eine im Vergleich zur systemischen Chemotherapie höhere Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe erzielen, da der Tumor ausschließlich von der Leberarterie versorgt wird, die Blutversorgung der Leber jedoch zu 80-95% über die Portalvene läuft (15, 18, 36).

2.1.5. Chemotherapeutika

Die therapeutische Wirkung von Chemotherapeutika ist vom Zellzyklus und der Zellteilungsphase einer Tumorzelle abhängig (16) .

Die Chemotherapeutika lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

I. nicht zyklusspezifische Chemotherapeutika

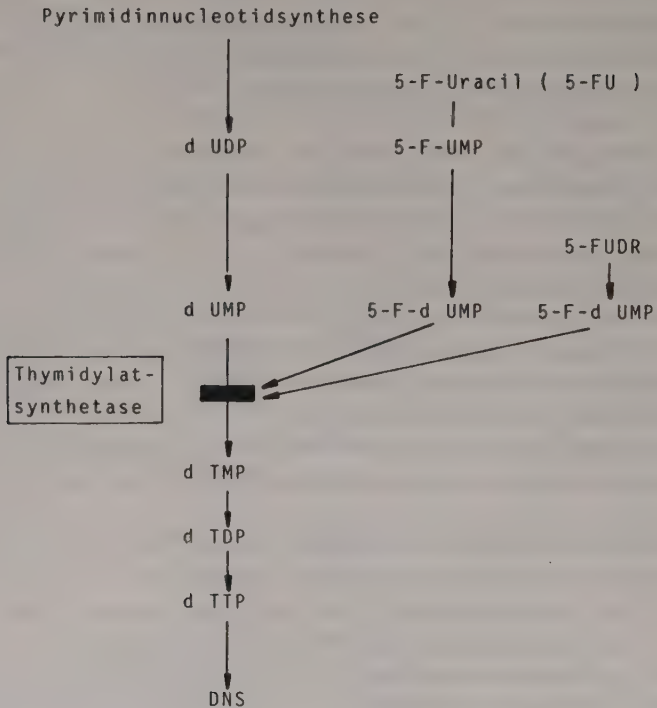
II. zyklusspezifische Chemotherapeutika

Zu I. Die Substanzen dieser Gruppe wie z.B. Cyclophosphamid und Mechlorethamin (beides N-Lostverbindungen) greifen insbesondere an der DNS, bevorzugt am N₇ von Guanin-Basen an. Damit kommt es zu abnormen Basenpaarungen, sowie Quervernetzungen mit dem zweiten DNS-Strang. Dadurch ist keine Strangtrennung und damit die Replikation der DNS nicht mehr möglich. An den vernetzten Stellen wird auch die Transskription beeinflusst, so daß keine m-RNS mehr gebildet werden kann (16, 43).

Zu II. Die therapeutische Effektivität dieser Substanzen ist an die Zellproliferation gebunden, genauer an eine bestimmte Phase im Zellzyklus. Hierzu gehören:

1. Vincristin, ein Mitosegift, das an der Eiweißstruktur des Mikrotubulusapparates angreift.
2. als Antimetaboliten, die die Nukleinsäuresynthese in der S-Phase des Zellzyklus blockieren:
 - a) die Folsäure-Analoga (z.B. Methotrexat), die die Bildung von Tetrahydrofolsäure aus Dihydrofolsäure und damit auch die Synthese von Thymidin und Purin verhindert.
 - b) die Purin-Analoga (z.B. 6-Mercaptopurin), die die Replikation und Transskription hemmen.
 - c) die Pyrimidin-Analoga (z.B. 5-FU und 5-FUDR), die die Replikation durch Hemmung der Thyminsynthese blockieren.
3. Antibiotika, wie z.B. Dactinomycin und Adriamycin, die in der G₁-Phase mit der DNS einen Komplex bilden (16, 43).

Abbildung 1 (16,43) zeigt grob schematisch den Wirkungsmechanismus von 5 FU und 5 FUDR.



Legende:

- d UDP: Desoxy-Uridindiphosphat
- d UMP: Desoxy-Uridinmonophosphat
- d TMP: Desoxy-Thymidinmonophosphat
- d TDP: Desoxy-Thymidindiphosphat
- d TTP: Desoxy-Thymidintriphosphat.
- DNS: Desoxyribonukleinsäure
- 5-F-Uracil (5-FU): 5-Fluorouracil
- 5-F-UMP: 5-Fluoro-Uridinmonophosphat
- 5-F-d UMP: 5-Fluoro-desoxy-Uridinmonophosphat
- 5-FUDR: 5-Fluoro-2 Desoxyuridin (Floxuridin)

Das in Abbildung 1 dargestellte Verhalten von 5-FU bzw. 5-FUDR bei der Hemmung der Nukleinsäuresynthese kann wie folgt beschrieben werden:

Sowohl 5-FU als auch 5-FUDR werden zu 5-F-d UMP umgewandelt. Der komplexe, über mehrere Stufen verlaufende Umwandlungsweg von 5-FU zu 5-F-d UMP kann durch die Gabe von 5-FUDR abgekürzt werden. Dieses wird direkt zu 5-F-d UMP phosphoryliert, das die Thymidylatsynthetase hemmt, so daß kein d TMP gebildet wird, was wiederum zur Blockierung der DNS-Synthese führt.

Die Pharmakokinetik von 5-FU und 5-FUDR wird von Holl et al. (39) an Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen untersucht. Dabei zeigt sich, daß 5-FUDR bei intraarterieller Gabe über 30' eine 15 mal bessere Leberaffinität besitzt als 5-FU. Die Leberextraktion wird dabei mit 96% angegeben. Ensminger et al. (1978) (23) geben nach intraarterieller Leberinfusion für 5-FUDR eine Extraktionsrate von 94-99% gegenüber 19-51% für 5-FU an

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Fragestellung

Als Fortführung der Untersuchungen von Schütz (75), Weinhardt (81), Wenzl (83) und Wissler (85) der isolierten gastro-intestinalen Perfusion mit extrakorporalem Kreislauf soll in dieser Arbeit die intraarterielle Bolusinjektion bzw. Infusion des Hepatointestinaltraktes am Schwein über selektive Katheter unter besonderer Berücksichtigung hämatologischer und klinisch chemischer Kriterien (Werte) untersucht werden.
Die pathologisch-anatomische Auswertung dieser Untersuchungen ist Aufgabe einer weiteren Dissertation (87).

3.2. Material und Methodik

Die Untersuchungen werden an 18 Läuferschweinen (DL x PIET) beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 26 kg und 41 kg ($\approx$ 30 kg) durchgeführt.

Die Tiere werden in Einzelboxen gehalten und mit Standardfutter (Einmastkorn, Feldmochinger Kraftfutter, Dr. Zentz) gefüttert. Wasser steht ihnen ad libitum per Selbsttränke zur Verfügung.

Boxenklima:	Luftfeuchtigkeit:	55 - 65%
	Lufttemperatur:	18 - 21°C
	Licht:	Tag - Nacht - Rhythmus
		(automatisch geschaltet, max. 500 Lux)

3.2.1. Präoperative Versorgung

24 h prae OP erhalten die Tiere kein Futter mehr. Wasser steht zur freien Verfügung.

3.2.2. Anästhesie

3.2.2.1. Prämedikation

Die Tiere erhalten 2 mg/kg KGW Azaperon (Stresnil^R , Fa. Janssen und 0,2 mg/kg KGW Atropinsulfat i.m. .

3.2.2.2. Narkoseeinleitung

10 Minuten nach der Prämedikation wird das Hypnotikum Etomidat (Hypnomidate^R , Fa. Janssen) in einer Dosierung von 1,2 mg/kg KGW in die Ohrvene appliziert (24).

3.2.2.3. Daueranästhesie

Die Anästhesie wird durch wirkungsabhängige Infusion von Etomidat in einer Konzentration von 500mg/500ml NaCl 0,9% fortgeführt (ca. 5mg/kg/h).

Zum Freihalten des Atemweges werden alle Tiere mit Magill Tuben 28-32 Ch intubiert. Die Tuben werden nicht geblockt (Spontanatmung von Raumluft). Die durchschnittliche Narkosedauer beträgt 4 Stunden.

3.2.3. Versuchsaufbau

3.2.3.1. OP-Technik (chirurgische Gefäßdarstellung)

Zur Präparation der Gefäße werden die anästhesierten Tiere in Rückenlage ausgebunden und die OP-Felder lege artis vorbereitet. Zunächst werden beide Vv. jugulares externae dargestellt und mit zwei Seidenfäden (Perma Handseide) umschlungen.

Auf einer Seite wird dann das Gefäß inzidiert und ein Venenkatheter (Venofix^R, Fa. Braun-Melsungen) in die V. cava communis nach proximal vorgeschoben. Dieser Katheter bleibt als zentraler Zugang während des gesamten Untersuchungszeitraums über 1 Woche liegen. Weiterhin werden beidseits die Aa. femorales dargestellt und je mit 2 Seidenfäden umschlungen.

3.2.3.2. Angiographie-Technik (selektive Kanülierung der A. hepatica, der A. mesenterica cranialis und einer V. hepatica)

Mit einer Venenpunktionskanüle (Nadel $\varnothing$ 1 mm, Kanüle $\varnothing$ 1,65 mm) der Firma Boehringer Ingelheim wird in die durch die 2 Seidenfäden fixierte A. femoralis im Winkel von ca. 30° nach proximal eingestochen. Die Kunststoffkanüle läßt sich nun über die Nadel nach proximal in das Gefäßlumen vorschieben. Nach Herausziehen der Nadel kann mittels eines auf den Kanülenkonus aufgesetzten Führungsdrahtseinfädlers (Butterfly) der Führungsdraht (Leader) mit seinem flexiblen Ende voraus durch die Kanüle in die A. femoralis bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben werden.

Um Blutungen beim nachfolgenden Entfernen der Kunststoffkanüle zu vermeiden, wird das Gefäß proximal der Kanülenspitze manuell oder mit einer Gefäßklemme (Bulldog) komprimiert.

Über den Leader wird nun ein Angiographiekatheter vom Typ Femoral-Cerebral III (Sidewinder F 7, 100 cm) der Fa. Cordis-Europa (siehe Abb. 4) mit endseitig aufgesetzten Dreiwegehahn bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Der Leader wird nun entfernt und der Katheter mit 10,0 ml physiologischer NaCl-Lösung durchgespült und unter Durchleuchtungskontrolle bis zum linken Ventrikel des Herzens geschoben und dort gewendet. Dieser Vorgang ist erforderlich, da der Sidewinderkatheter beim Einbringen in das Gefäß über den Leader seine typische hirstenstabähnliche Form verliert und gestreckt im Gefäß liegt. Durch den geringen Gefäßdurchmesser bedingt, kann er nach Entfernen des Leaders nicht in seine ursprüngliche Form zurückschnellen. Dies ist erst im weiten Lumen des linken Herzventrikels möglich. Nach dem Wenden wird der Katheter bis etwa zur Höhe des ersten Lendenwirbelkörpers zurückgezogen, wo sich in etwa der Abgang der A.mes.cran.befindet.

Zum Einschieben des Katheters in den Gefäßabgang der

A. mes. cran. wird das Schwein in Seitenlage verbracht. Auf den Dreiwegehahn wird eine mit 50 ml angiographietauglichem Kontrastmittel (Solutrast 200^R) gefüllte Perfusorspritze aufgesetzt und nach Öffnen des Dreiwegehahns portioniert Kontrastmittel in die Aorta abdominalis injiziert.

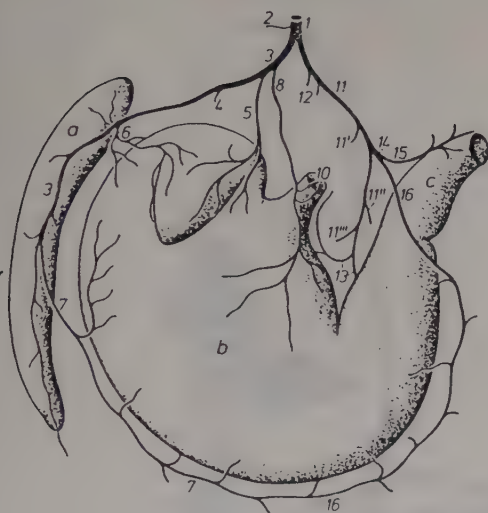
Dabei stellt sich unter Durchleuchtung der Abgang der A. mes. cran. dar. Diese entspringt beim Schwein kaudal des Tr.coeliacus im Bereich des ersten Lendenwirbels (siehe Abb. 2). Unter vorsichtigem Manipulieren wird die Spitze des Sidewinders in die Abgangsstelle eingehakt. Um den Katheter weiter in die A. mes. cran. schieben zu können, muß in vielen Fällen der Leader durch den Sidewinder hindurch bis drei Zentimeter in die A. mes. cran. geschoben werden. Erst jetzt gelingt es, den Angiographiekatheter über den Leader hinweg in die A. mes. cran. zu plazieren. Nach Entfernen des Leaders und Fixierung des Katheters mittels der beiden um die A. femoralis geschlungenen Seidenfäden erfolgt eine angiographische Plazierungskontrolle.

Das Vorgehen zur Katheterisierung der A. hepatica ist entsprechend. Hierzu wird ein Angiographiekatheter Typ Krückstock F 5 der Fa. W. Cook Europe benützt (siehe Abb. 5). Dieser kann ohne vorheriges Wenden direkt bis zum Truncus coeliacus vorgeschoben werden. Beim Schwein geht ventral des letzten Brustwirbelkörpers aus dem Truncus coeliacus nur die A. hepatica und A. lienalis hervor (siehe Abb. 3). Die A. hepatica gibt zunächst Rami pancreatici an das Corpus pancreatis ab. Im weiteren Verlauf folgen Leberäste und Darmgefäße, nämlich der Ramus dexter lateralis, die A. gastro duodenalis, der Ramus dexter medialis, die A. gastrica dextra und der Ramus sinister. Bedingt durch den stark gewinkelten Abgang der Leberarterien und ihren geringen Gefäßdurchmesser gestaltet sich die Katheterisierung jedoch weitaus schwieriger als die der A. mes. cran.. Es gelingt jedoch in allen Fällen die selektive angiographische Darstellung der A. hepatica (siehe Fotografien).

Weiter wird ein Katheter, Typ Pigtail F 5 modifiziert, der Fa. Cöök Europe (siehe Abb. 6) nach Inzision der anderen Vena jugularis externa bis in eine V. hepatica vorgeschoben und der korrekte Sitz ebenfalls angiographisch unter dem Bildwandler kontrolliert. (Dieser Katheter dient der Abnahme von Blutproben zur Bestimmung des posthepatischen 5-FUDR-Spiegels (25)).

Abb.3

Versorgungsgebiet des Truncus coeliacus

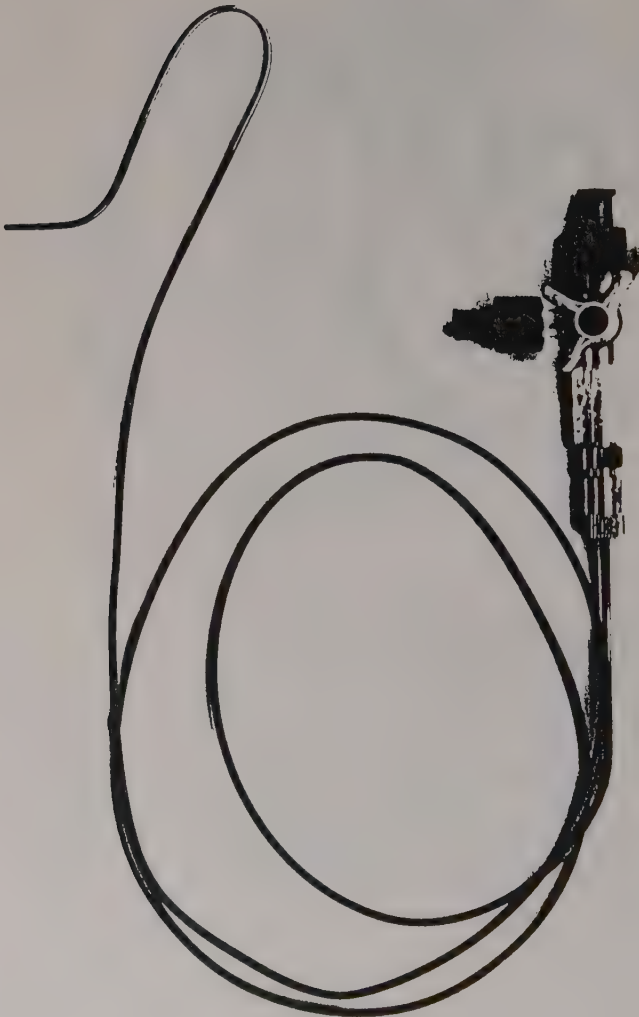


Legende:

1 A. coeliaca; 2 A. phrenica caudalis; 3 A. lienalis mit
Rr. lienales und Aa. gastricae breves; 4 Rr. pancreatici;
5 A. diverticuli; 6 R. gastrolienalis mit Rr. lienales und
Aa. gastricae breves; 7 A. gastroepiploica sinistra mit
Rr. gastrici und Rr. epiploici; 8 A. gastrica sinistra;
11 A. hepatica, 11' R. dexter lateralis, 11'' R. dexter medialis,
R. sinister; 12 Rr. pancreatici; 13 A. gastrica dextra;
14 A. gastroduodenalis; 15 A. pancreaticoduodenalis cranialis
mit Rr. pancreatici und Rr. duodenales; 16 A. gastroepiploica
dextra mit Rr. gastrici und Rr. epiploici;

(Lit. 63)

Abb. 4
Angiographiekatheter Typ Femoral-Cerebral III,
Sidewinder F 7 100 cm, Fa Cordis-Europe

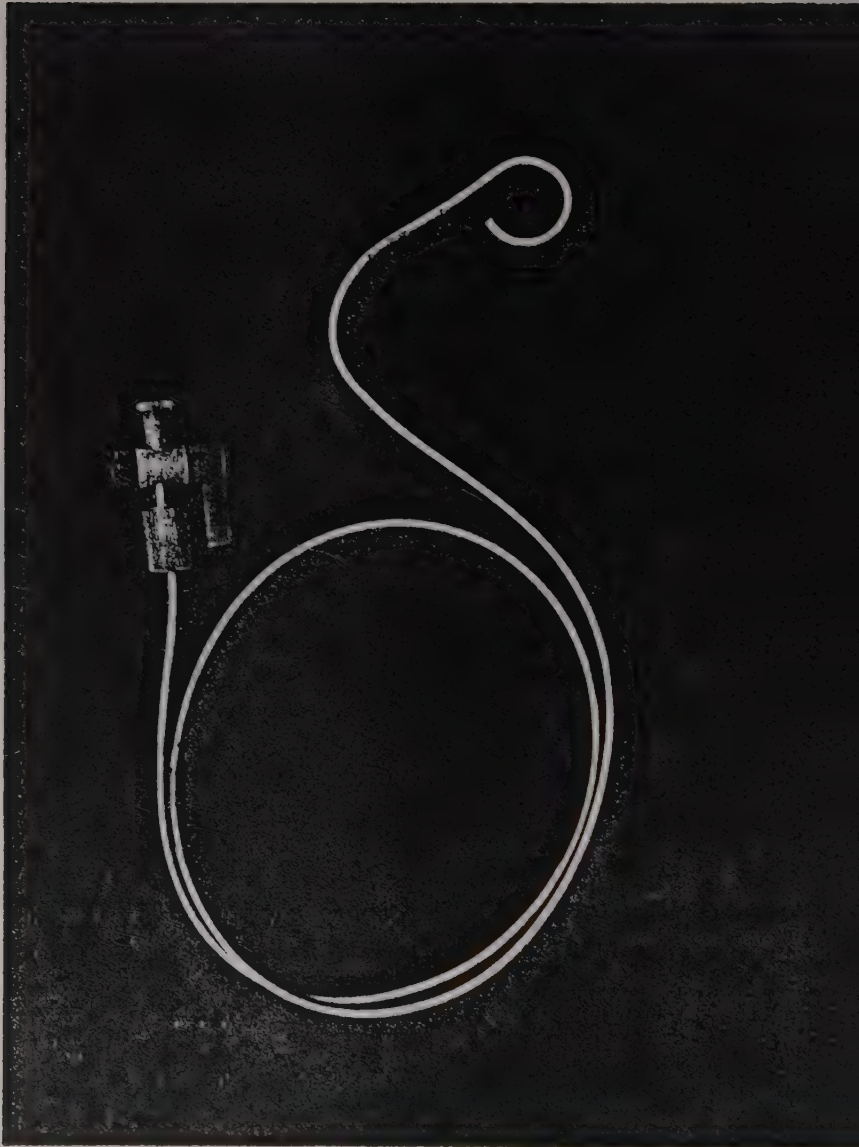


Angiographiekatheter Typ Krückstock F 5, Fa Cook Europe



Abb. 6

Angiographiekatheter Typ Pigtail F 5 modifiziert,
Fa. Cook Europe



Röntgenaufnahme 1



Auf der Leeraufnahme liegen die Spitzen beider Angiographiekatheter im Bereich der Abgänge der A. hepatica bzw. der A. mesenterica cranialis.

Röntgenaufnahme 2



Die korrekte, selektive Katheterplatzierung wird durch die angiographische Darstellung der Versorgungsgebiete der A. hepatica bzw. der A. mesenterica cranialis dokumentiert.

3.2.4. Versuchsablauf

Die 18 Versuchstiere werden in zwei Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) eingeteilt (siehe Tab. 1).

Die 5-FUDR-Dosis beträgt jeweils 10 mg/kg KGW. Alle Tiere erhalten vor der Zytostatikumgabe 4000 IE Heparin i.v., 250 mg Solu-Decortin H^R i.v. sowie je nach Bedarf 500 ml Ringerlösung als Dauertropfinfusion während der Perfusion.

Über die beiden arteriellen Katheter wird das Zytostatikum 5-FUDR entweder als Bolus über eine Minute oder per Infusionspumpe, Typ Precidor 5003, über 60' appliziert. Somit gelangt bei gleichzeitiger Injektion bzw. Infusion die Hälfte der 5-FUDR Dosis in das Versorgungsgebiet der A. hepatica und die andere Hälfte in die Versorgungsabschnitte der A. mes. cran..

Nach 20'' 40'' 60'' während der Bolusgabe und 2' 3' 4' 5' 6' 11' 16' 21' 26' 31' nach Beginn der Bolusgabe werden je 5 ml Blut aus der V. hepatica und der V. cava communis entnommen, um später die 5-FUDR-Konzentration in der Leber und im Gesamtorganismus bestimmen zu können.

Bei den Schweinen der Infusionsgruppe werden entsprechende Blutproben 1' 2' 3' 5' 10' 15' 20' 30' 40' 50' 60' 70' nach Infusionsbeginn entnommen.

Die arteriellen Katheter sowie der V. hepatica-Katheter werden nach Beendigung der Bolusinjektion bzw. der Infusion gezogen und die Gefäße ligiert. (Dies ist beim Schwein ohne negative Folgen für die Funktion der Hintergliedmaßen aufgrund von gut ausgebildeten Kollateralgefäßen).

Alle Tiere erhalten nach der Katheterentfernung 4,0 ml Protamin 1000^R (Roche) zur Antagonisierung der Heparinwirkung.

Postoperativ werden die Schweine antibiotisch mit 2 g Cefobis^R (Cephalosporin) intravenös alle 24 h über 3 Tage versorgt.

Innerhalb der ersten 24 h post op. erhalten die Tiere 1000,0 ml einer 5%igen Glucoselösung als Dauertropfinfusion i.v. .

Die Futteraufnahme erfolgt in der Regel 12-24 h post operationem.

Über den intrajugulären Dauerkatheter werden Blutproben vor und nach dem Ende sowie 1, 2, 3, 12, 36, 72 h und 1 Woche nach der Zytostatikumgabe entnommen.

Sie dienen der Untersuchung folgender in Tabelle 2 (zusammen mit Normalwerten) aufgeführter hämatologischer und klinisch chemischer Parameter. *

Den Tieren werden nach sieben Tagen in Etomidat-Narkose Gewebeproben für die histologische Untersuchung von Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon, Leber, Milz, Pankreas, sowie Magen- und Jejunallymphknoten entnommen.

Anschließend werden die Tiere mit Pentobarbital (Narcoren^R) euthanasiert.

*: An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. A. Oberdorfer) sowie beim Hämatologischen Labor der I. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. J. Rastetter) für die Bestimmung der klinisch chemischen bzw. hämatologischen Werte bedanken.

Tabelle 1

Versuchsgruppen und Behandlungsplan

Gruppe 1 n=9	Gruppe 2 n=9
4000 IE Heparin i.v. 250mg Solu Decortin H ^R i.v. 500ml Ringerlösung i.v.	
10mg/kg KGW 5-FUDR i.a. per Bolus über 1'	10 mg/kg KGW 5-FUDR i.a. per Infusion über 60'
Abnahme von jeweils 5ml Blut zur 5-FUDR-Spiegel Bestimmung aus V. cava und V. hepatica	
20'', 40'', 60'', 2', 3', 4', 6', 11', 16', 21', 26', 31'	1', 2', 3', 5', 10', 15', 20', 25', 30', 40', 50', 60', 70'
nach Beginn	
der Bolusinjektion	der Infusion
Blutentnahme (20ml) für die hämatologische und klinisch chemische Untersuchung	
Vor der Perfusion (VW), unmittelbar nach der Perfusion sowie 1, 2, 3, 12, 36, 72 h und 1 Woche post perfusionem	

|
4,0ml Protamin 1000^R i.v.
nach Ziehen des A. hepatica-, A. mes.-und
V. hepatica-Katheters

|
1000,0ml Glucose 5% i.v.

|
2g Cefobis^R i.v.
alle 24 h über drei Tage

|
Gewebeprobenentnahmen für die pathohistologische Untersuchung
von

Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon, Leber, Milz
Pankreas, Magen- und Jejunallymphknoten
eine Woche post perfusionem

Tabelle 2

Physiologische Blut- und Serumwerte beim Schwein

Parameter	Normalwerte	Literatur
Leukozyten	10500 - 21300/ mm ³	47, 55, 62, 76
Erythrozyten	5,81 - 8,13 x 10 / mm ³	47, 55, 62, 76
Thrombozyten	175 - 587000 mm ³	62, 76
Hämoglobin	10,2 - 14,8 g/100 ml	47, 55, 62, 76
Hämatokrit	32 - 45 %	47, 62, 76
Natrium	133 - 171 mmol/l	47, 55, 62, 76
Kalium	4,50 - 6,50 mmol/l	47, 55, 62, 76
Calcium	9,6 - 12,0 mg/100 ml	47, 55, 62, 76
Chlorid	99 - 106 mmol/l	47, 55, 62, 76
Phosphor	6,5 - 10,2 mg/100 ml	76
CK	100 - 1250 U/l	47, 76
Kreatinin	bis 2,5 mg/100 ml	32, 47, 49
Harnstoff	16,0 - 48,6 mg/100 ml	47, 55, 76
Gesamt-Protein	5,66 - 8,04 g/100 ml	47, 55, 62, 76
Gesamt-Bilirubin	bis 0,35 mg/100 ml	47, 62, 76
-GT	10 - 35 U/l	75
AP	140 - 293 U/l	49, 76
-Amylase	110 - 190 U/l	75
Lipase	10 - 60 U/l	75
GPT (ALT)	9 - 71 U/l	75
GOT (AST)	6 - 66 U/l	32, 47, 76,
Laktat	0 - 11 mmol/l	62

4. Ergebnisse

4.1. Statistische Berechnung, sowie tabellarische und graphische Darstellung der gemessenen Blut- und Serumwerte

Der Vergleich der Blut- und Serumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem dazugehörigen Vorwert erfolgt nach dem Friedman Test und dem Test nach Wilcoxon und Wilcox, einem verteilungsfreien Test für den multiplen Vergleich von abhängigen Stichproben.

Der Test liefert eine Wahrscheinlichkeitsaussage, die Signifikanz, deren Grenze mit $p < 0,05$ bzw. $0,01$ angegeben wird. Zur Bestimmung der Signifikanz wird durch den Test aus den Daten eine Prüfgröße ermittelt. Durch Vergleich mit den Signifikanzschranken ergibt sich daraus das Signifikanzniveau.

Der Friedman-Test prüft, ob sich mindestens eine Stichprobe von den anderen unterscheidet.

Der Wilcox-Wilcoxon-Test prüft, welche Stichproben voneinander signifikant unterschiedlich sind.

Für den Nachweis von Unterschieden zwischen den untersuchten Stichproben sollten beide Tests eine Signifikanz angeben.

Der Vergleich der Blut- und Serumwerte zwischen den beiden Gruppen erfolgt nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney. Hierbei wird eine Prüfgröße U ermittelt und mit einer Signifikanzschwelle verglichen. Ist die Prüfgröße U kleiner als die Signifikanzschwelle, dann weisen die Stichproben signifikante Unterschiede auf.

4.1.1 Leukozyten (Zellen x 10³ / mm³)

Tabelle 4

Vergleich der Leukozytenwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	13,88 ± 4,14		11,59 ± 2,58		
p. perf.	16,67 ± 5,20		12,93 ± 3,10		
1 h p. perf.	19,16 ± 5,46	*	15,78 ± 4,66		
2 h p. perf.	22,93 ± 7,10	**	16,80 ± 5,31		
3 h p. perf.	25,90 ± 7,54	**	17,52 ± 6,56		o
12 h p. perf.	28,26 ± 7,60	**	17,53 ± 4,31		oo
36 h p. perf.	16,47 ± 6,97		13,40 ± 4,68		
72 h p. perf.	16,04 ± 4,26		13,82 ± 3,44		
1 Wo p. perf.	15,28 ± 4,11		13,14 ± 3,15		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, p < 0.05

** oder oo = Signifikanzniveau, p < 0.01

p. perf. = post perfusionem

4.1.2. Erythrozyten (Zellen $\times 10^6$ / mm^3)

Tabelle 5

Vergleich der Erythrozytenwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe $n = 9$ $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe $n = 9$ $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	5,37 $\pm$ 0,53		5,48 $\pm$ 0,49		
p. perf.	5,38 $\pm$ 0,67		5,16 $\pm$ 0,92		
1 h p. perf.	5,44 $\pm$ 0,71		5,06 $\pm$ 0,79		
2 h p. perf.	5,50 $\pm$ 0,63		5,38 $\pm$ 0,74		
3 h p. perf.	5,44 $\pm$ 0,59		5,37 $\pm$ 0,88		
12 h p. perf.	5,44 $\pm$ 0,69		5,30 $\pm$ 0,83		
36 h p. perf.	5,08 $\pm$ 0,60		5,06 $\pm$ 0,77		
72 h p. perf.	5,19 $\pm$ 0,52		4,98 $\pm$ 0,74		
1 Wo p. perf.	5,40 $\pm$ 0,47		5,29 $\pm$ 0,25		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.3. Thrombozyten (Zellen x 10³ / mm³)

Tabelle 6

Vergleich der Thrombozytenwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = g $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = g $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.					
p. perf.	320 $\pm$ 13		295 $\pm$ 62		
1 h p. perf.	315 $\pm$ 93		298 $\pm$ 95		
2 h p. perf.	319 $\pm$ 92		293 $\pm$ 98		
3 h p. perf.	311 $\pm$ 52		296 $\pm$ 90		
12 h p. perf.	289 $\pm$ 90		289 $\pm$ 88		
36 h p. perf.	369 $\pm$ 98		288 $\pm$ 71		
72 h p. perf.	359 $\pm$ 68		278 $\pm$ 62		o
1 Wo p. perf.	422 $\pm$ 140		320 $\pm$ 73		
	439 $\pm$ 128		406 $\pm$ 130		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, p < 0.05

** oder oo = Signifikanzniveau, p < 0.01

p. perf. = post perfusionem

4.1.4. Hämoglobin (g / 100 ml)

Tabelle 7

Vergleich der Hämoglobinwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	9,7 $\pm$ 1,2		9,9 $\pm$ 0,6		
p. perf.	9,5 $\pm$ 1,2		9,1 $\pm$ 1,8		
1 h p. perf.	9,7 $\pm$ 1,4		9,0 $\pm$ 1,6		
2 h p. perf.	9,9 $\pm$ 1,1		9,5 $\pm$ 1,5		
3 h p. perf.	9,7 $\pm$ 1,0		9,5 $\pm$ 1,6		
12 h p. perf.	9,7 $\pm$ 1,2		9,6 $\pm$ 1,8		
36 h p. perf.	8,9 $\pm$ 1,0		9,0 $\pm$ 1,5		
72 h p. perf.	9,1 $\pm$ 0,9		8,7 $\pm$ 1,6		
1 Wo p. perf.	9,4 $\pm$ 0,9		9,2 $\pm$ 1,1		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.5. Hämatokrit (%)

Tabelle 8

Vergleich der Hämatokritwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	32,7 ± 4,7		32,2 ± 2,4		
p. perf.	32,0 ± 4,1		29,0 ± 5,8		
1 h p. perf.	32,9 ± 5,4		28,7 ± 5,3		
2 h p. perf.	33,0 ± 4,2		30,3 ± 5,1		
3 h p. perf.	32,5 ± 3,9		30,0 ± 5,6		
12 h p. perf.	32,3 ± 3,4		29,7 ± 5,0		
36 h p. perf.	30,0 ± 3,3		28,8 ± 5,0		
72 h p. perf.	30,6 ± 3,5		28,2 ± 5,8		
1 Wo p. perf.	32,3 ± 3,3		30,0 ± 3,8		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.6. Natrium (mmol / l)

Tabelle 9

Vergleich der Serum-Natriumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	141 $\pm$ 2		144 $\pm$ 2		
p. perf.	144 $\pm$ 3		144 $\pm$ 2		
1 h p. perf.	143 $\pm$ 4		145 $\pm$ 1		
2 h p. perf.	144 $\pm$ 4		145 $\pm$ 2		
3 h p. perf.	144 $\pm$ 3		145 $\pm$ 3		
12 h p. perf.	146 $\pm$ 2		145 $\pm$ 3		
36 h p. perf.	145 $\pm$ 3		144 $\pm$ 2		
72 h p. perf.	145 $\pm$ 3		145 $\pm$ 2		
1 Wo p. perf.	145 $\pm$ 2		144 $\pm$ 1		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.7. Kalium (mmol / l) Tabelle 10

Vergleich der Serum-Kaliumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcox sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	3,8 ± 0,5		3,8 ± 0,4		
p. perf.	3,8 ± 0,4		3,7 ± 0,4		
1 h p. perf.	4,0 ± 0,5		3,7 ± 0,5		
2 h p. perf.	4,2 ± 0,8		3,8 ± 0,5		
3 h p. perf.	4,1 ± 0,4		3,8 ± 0,4		
12 h p. perf.	3,8 ± 0,6		4,1 ± 0,5		
36 h p. perf.	4,0 ± 0,5		4,0 ± 0,6		
72 h p. perf.	4,2 ± 0,3		4,1 ± 0,4		
1 Wo p. perf.	4,3 ± 0,4		4,2 ± 0,5		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung
 * oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$
 ** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$
 p. perf. = post perfusionem

4.1.8. Calcium (mg / dl)

Tabelle 11

Vergleich der Serum-Calciumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	9,1 ± 1,0		9,1 ± 0,5		
p. perf.	8,9 ± 0,9		8,6 ± 0,6		
1 h p. perf.	8,8 ± 0,8		8,4 ± 0,5		
2 h p. perf.	9,1 ± 0,6		8,2 ± 0,7	**	o
3 h p. perf.	9,2 ± 0,6		8,5 ± 0,7		
12 h p. perf.	8,4 ± 1,1		8,2 ± 0,8		
36 h p. perf.	8,8 ± 1,0		8,2 ± 0,9		
72 h p. perf.	9,2 ± 0,9		8,6 ± 1,3		
1 Wo p. perf.	9,9 ± 1,0		8,8 ± 1,3		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.9. Chlorid (mmol / l) Tabelle 12

Vergleich der Serum-Chloridwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	97 + 6		104 + 1		
p. perf.	102 + 2		105 + 3		oo
1 h p. perf.	101 + 4		106 + 3		
2 h p. perf.	103 + 4		104 + 2		
3 h p. perf.	102 + 3		103 + 3		
12 h p. perf.	102 + 2		104 + 2		
36 h p. perf.	103 + 2		103 + 1		
72 h p. perf.	102 + 1		102 + 1		
1 Wo p. perf.	98 + 2		102 + 1		o

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung
 * oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$
 ** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$
 p. perf. = post perfusionem

4.1.10 Phosphor (mg / dl)

Tabelle 13

Vergleich der Serum-Phosphorwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	10,1 $\pm$ 1,9		10,9 $\pm$ 1,6		
p. perf.	10,2 $\pm$ 1,5		10,8 $\pm$ 1,6		
1 h p. perf.	10,2 $\pm$ 1,4		11,0 $\pm$ 1,6		
2 h p. perf.	10,7 $\pm$ 1,7		11,0 $\pm$ 2,1		
3 h p. perf.	10,8 $\pm$ 1,8		11,2 $\pm$ 1,7		
12 h p. perf.	9,7 $\pm$ 2,0		10,6 $\pm$ 1,5		
36 h p. perf.	8,5 $\pm$ 0,6		9,1 $\pm$ 0,6		
72 h p. perf.	8,7 $\pm$ 0,5		9,5 $\pm$ 0,6		
1 Wo p. perf.	8,8 $\pm$ 0,5		9,7 $\pm$ 0,7		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.11. Creatinin kinase (U / l) Tabelle 14

Vergleich der Serum-CK-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	1365 + 1233		2450 + 3484		
P. perf.	1942 + 1234		2492 + 2955		
1 h p. perf.	2092 + 1407		2541 + 2656		
2 h p. perf.	2586 + 1544		2725 + 2632		
3 h p. perf.	2998 + 1513		3095 + 3072		
12 h p. perf.	2891 + 1468	**	5151 + 3522	*	
36 h p. perf.	769 + 522		2633 + 2408		oo
72 h p. perf.	201 + 93		807 + 946		oo
1 Wo p. perf.	169 + 119		390 + 220		o

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung
 * oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$
 ** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$
 p. perf. = post perfusionem

4.1.12 Kreatinin (mg / 100 ml)

Tabelle 15

Vergleich der Serum-Kreatininwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe $\bar{x} \pm s$ $n = 9$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe $\bar{x} \pm s$ $n = 9$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	2,0 + 2,6		1,1 + 0,1		
p. perf.	1,9 + 2,5		1,0 + 0,1		
1 h p. perf.	1,9 + 2,5		1,0 + 0,2		
2 h p. perf.	2,0 + 2,7		1,1 + 0,2		
3 h p. perf.	1,9 + 2,4		1,1 + 0,2		
12 h p. perf.	1,5 + 1,2		1,2 + 0,3		
36 h p. perf.	1,4 + 1,3		1,0 + 0,1		
72 h p. perf.	1,4 + 1,2		1,0 + 0,1		
1 Wo p. perf.	1,4 + 1,3		1,0 + 0,1		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.13. Harnstoff (mg / dl)

Tabelle 16

Vergleich der Serum-Harnstoffwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.					
p. perf.	17 + 27		9 + 3		
1 h p. perf.	18 + 29		8 + 2		
2 h p. perf.	18 + 28		9 + 2		
3 h p. perf.	19 + 29		9 + 2		
12 h p. perf.	19 + 28		10 + 2		
36 h p. perf.	16 + 22		10 + 6		
72 h p. perf.	14 + 18		9 + 4		
1 Wo p. perf.	15 + 16		11 + 3		
	15 + 18		11 + 3		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.14. Gesamt-Protein (g / dl)

Tabelle 17

Vergleich der Serum-Gesamt-Proteinwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe $\bar{x} \pm s$ $n = 9$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe $\bar{x} \pm s$ $n = 9$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	5,6 + 0,2		5,3 + 0,3		
p. perf.	5,0 + 0,6		4,7 + 0,9		
1 h p. perf.	5,0 + 0,6		4,6 + 0,9		
2 h p. perf.	5,1 + 0,4		4,6 + 0,8		
3 h p. perf.	5,2 + 0,4		4,7 + 0,7		
12 h p. perf.	5,5 + 0,3		5,0 + 0,5		0
36 h p. perf.	5,5 + 0,2		5,0 + 0,4		0
72 h p. perf.	5,6 + 0,2		5,2 + 0,2		00
1 Wo p. perf.	6,0 + 0,3		5,4 + 0,2		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.15. Gesamt-Bilirubin (mg / 100 ml)

Tabelle 18

Vergleich der Serum-Gesamt-Bilirubinwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe $\bar{x} \pm s$ $n = 9$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe $\bar{x} \pm s$ $n = 9$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.					
p. perf.	0,1 $\pm$ 0,0		0,1 $\pm$ 0,1		
1 h p. perf.	0,1 $\pm$ 0,1		0,2 $\pm$ 0,0		
2 h p. perf.	0,2 $\pm$ 0,1		0,1 $\pm$ 0,1		
3 h p. perf.	0,2 $\pm$ 0,2		0,2 $\pm$ 0,1		
12 h p. perf.	0,2 $\pm$ 0,1		0,1 $\pm$ 0,1		
36 h p. perf.	0,1 $\pm$ 0,0		0,2 $\pm$ 0,1		
72 h p. perf.	0,1 $\pm$ 0,0		0,1 $\pm$ 0,0		
1 Wo p. perf.	0,1 $\pm$ 0,1		0,1 $\pm$ 0,1		
			0,1 $\pm$ 0,0		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.16. χ^2 -GT (U / 1)

Tabelle 19

Vergleich der Serum- -GT-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit der jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcox sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	21 $\pm$ 3		22 $\pm$ 7		
p. perf.	18 $\pm$ 3		18 $\pm$ 6		
1 h p. perf.	17 $\pm$ 3		18 $\pm$ 6		
2 h p. perf.	17 $\pm$ 4		17 $\pm$ 5		
3 h p. perf.	17 $\pm$ 3		16 $\pm$ 4		
12 h p. perf.	18 $\pm$ 3		19 $\pm$ 3		
36 h p. perf.	17 $\pm$ 3		18 $\pm$ 4		
72 h p. perf.	17 $\pm$ 2		18 $\pm$ 2		
1 Wo p. perf.	22 $\pm$ 6		25 $\pm$ 6		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.17. Alkalische Phosphatase (U / l)

Tabelle 20

Vergleich der Serum-AP-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	213 $\pm$ 67		283 $\pm$ 114		
p. perf.	230 $\pm$ 66		286 $\pm$ 110		
1 h p. perf.	243 $\pm$ 79		297 $\pm$ 110		
2 h p. perf.	250 $\pm$ 82		307 $\pm$ 110		
3 h p. perf.	257 $\pm$ 86		315 $\pm$ 105		
12 h p. perf.	274 $\pm$ 90	**	308 $\pm$ 68		
36 h p. perf.	192 $\pm$ 55		224 $\pm$ 42		
72 h p. perf.	146 $\pm$ 40		199 $\pm$ 51		o
1 Wo p. perf.	134 $\pm$ 39		187 $\pm$ 67	**	

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

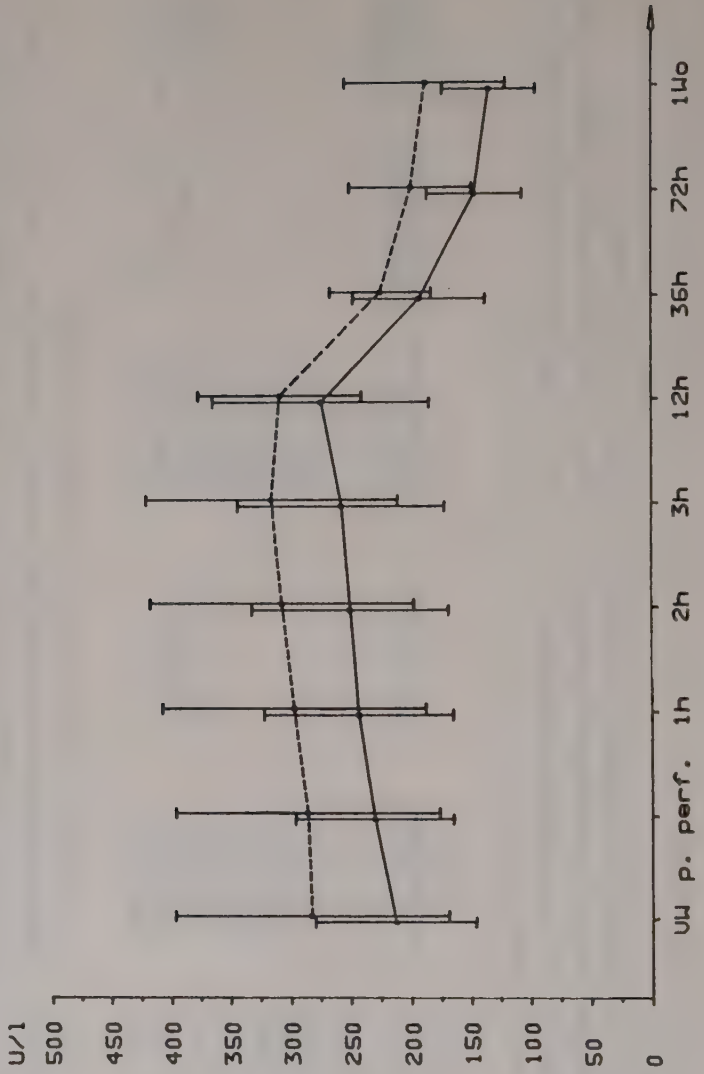
** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

HEPATOINTESTINALE PERFUSION

Alkal. Phosphatase

— Bolus n=9
--- Infusion n=9



4.1.18. α -Amylase (U / I)

Tabelle 21

Vergleich der Serum- α -Amylase-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	200 $\pm$ 35		207 $\pm$ 31		
1 h p. perf.	194 $\pm$ 46		183 $\pm$ 50		
2 h p. perf.	205 $\pm$ 60		181 $\pm$ 36		
3 h p. perf.	216 $\pm$ 54		191 $\pm$ 27		
12 h p. perf.	220 $\pm$ 47		195 $\pm$ 17		
36 h p. perf.	232 $\pm$ 73		241 $\pm$ 84		
72 h p. perf.	183 $\pm$ 47		227 $\pm$ 63		
1 Wo p. perf.	168 $\pm$ 34		190 $\pm$ 21		
	179 $\pm$ 42		183 $\pm$ 20		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.1.19. Lipase (U / l)

Tabelle 22

Vergleich der Serum-Lipase-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	14 + 8		29 + 19		
p. perf.	27 + 24		30 + 19		
1 h p. perf.	35 + 39		33 + 25		
2 h p. perf.	42 + 45		39 + 27		
3 h p. perf.	49 + 47		46 + 32		
12 h p. perf.	61 + 79		152 + 111	*	0
36 h p. perf.	63 + 57	**	105 + 48	*	
72 h p. perf.	47 + 31		47 + 31		
1 Wo p. perf.	21 + 17		26 + 17		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

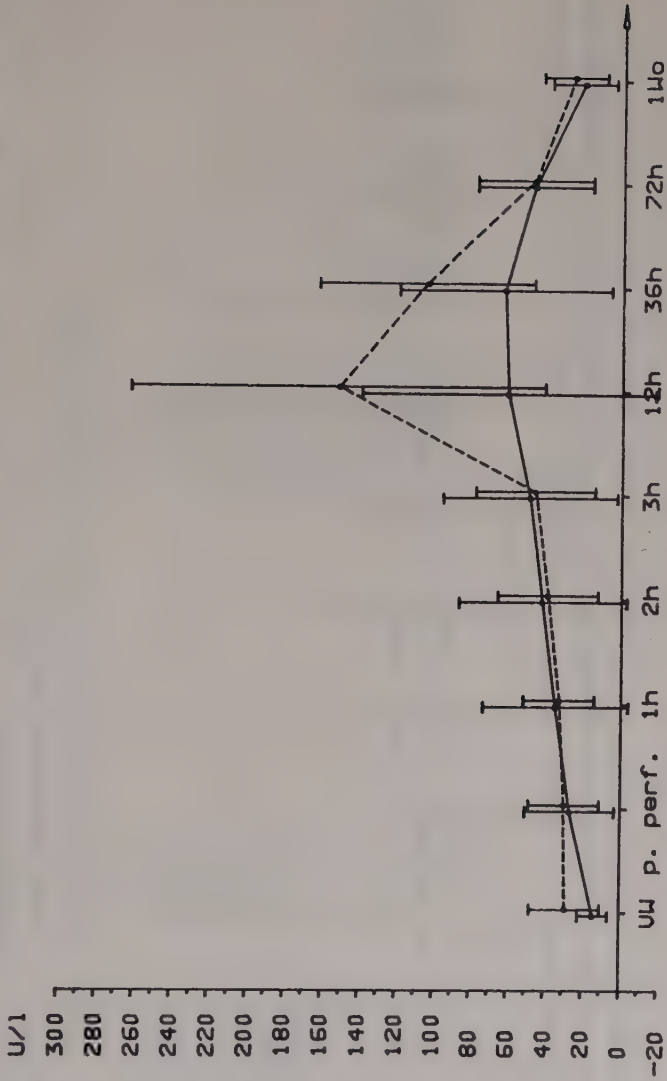
** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

HEPATOINTESTINALE PERFUSION

Lipase

— Bolus n=9
--- Infusion n=9



4.1.20. GPT (U / 1)

Tabelle 23

Vergleich der Serum-GPT-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe n = 9 $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	24 + 5		31 + 14		
p. perf.	26 + 8		37 + 19		
1 h p. perf.	27 + 7		35 + 15		
2 h p. perf.	29 + 6		36 + 15		
3 h p. perf.	30 + 6		39 + 15		
12 h p. perf.	35 + 7	**	47 + 19	*	
36 h p. perf.	38 + 8	**	50 + 22		
72 h p. perf.	33 + 6		42 + 16		
1 Wo p. perf.	28 + 8		32 + 14		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

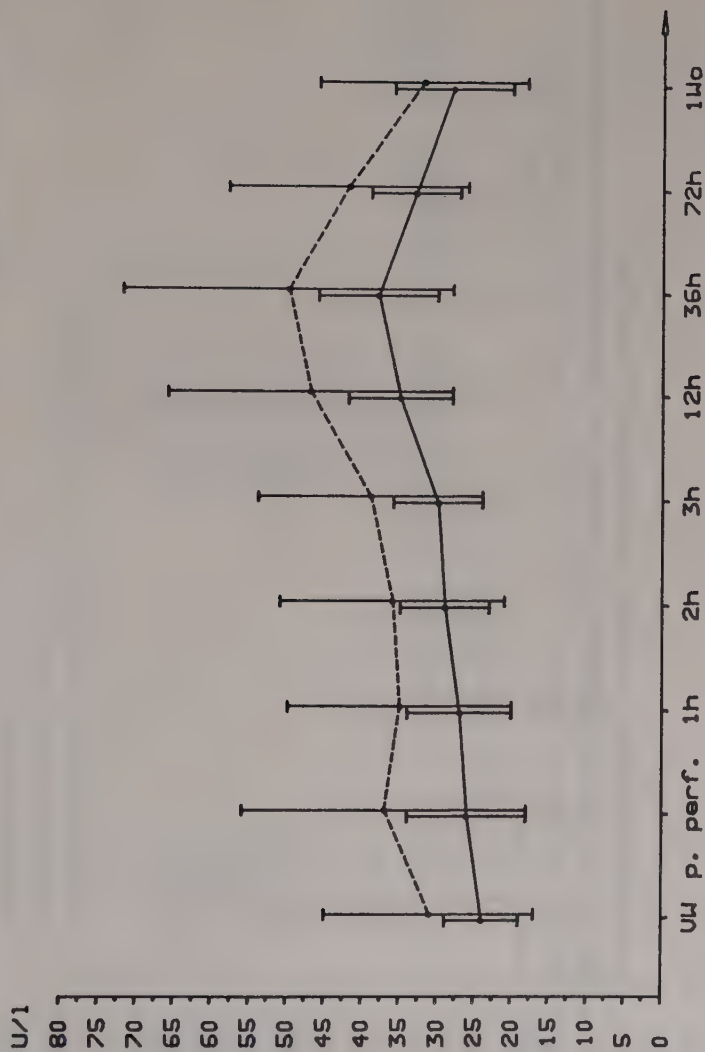
** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

HEPATOINTESTINALE PERFUSION

GPT

— Bolus n=9
 - - - Infusion n=9



4.1.21. GOT (U / 1)

Tabelle 24

Vergleich der Serum-GOT-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe $\frac{n}{\bar{x}} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe $\frac{n}{\bar{x}} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VW.	21 + 8		38 + 53		
p. perf.	26 + 8		36 + 45		
1 h p. perf.	30 + 12		38 + 44		
2 h p. perf.	39 + 15		42 + 47		
3 h p. perf.	44 + 17		49 + 51		
12 h p. perf.	73 + 49	**	88 + 62	*	
36 h p. perf.	40 + 27		63 + 58		
72 h p. perf.	25 + 12		34 + 28		
1 Wo p. perf.	14 + 5		16 + 6		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

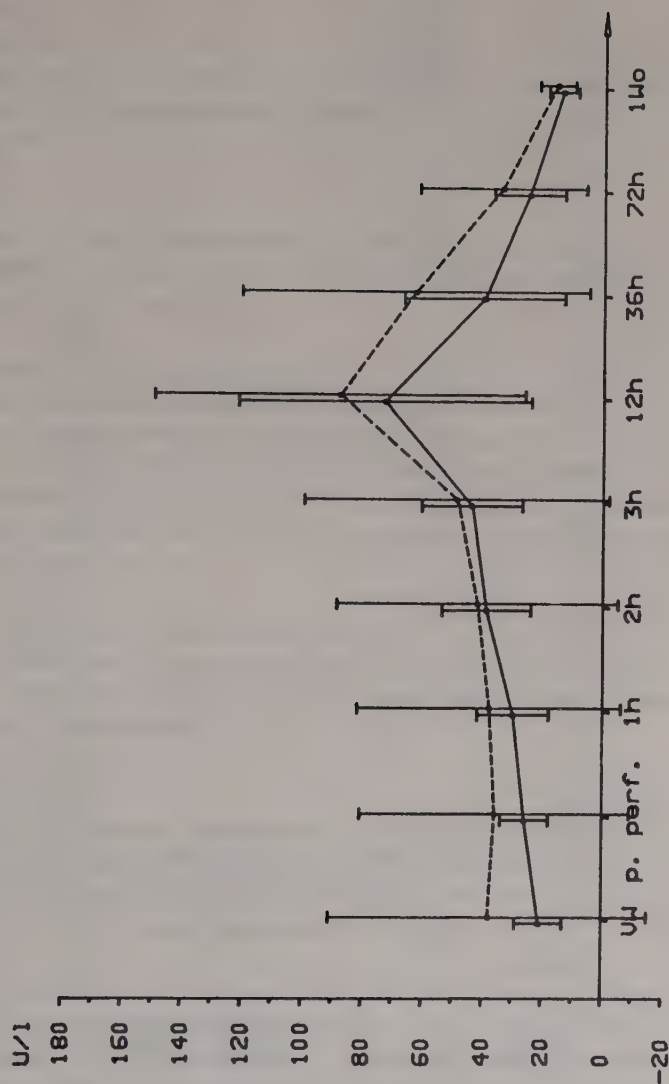
** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

HEPATOINTESTINALE PERFUSION

GOT

— Bolus n=9
 ---- Infusion n=9



4.1.22. Laktat (mmol / l)

Tabelle 25

Vergleich der Plasma-Laktatwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Bolusinjektion bzw. Infusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Bolus- und Infusionsgruppe) (o) mittels Friedman-Test, Test nach Wilcoxon und Wilcoxon sowie U-Test

	Bolusgruppe $n = 9$ $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Infusionsgruppe $n = 9$ $\bar{x} \pm s$	Unterschied zum Vorwert	Unterschied im Gruppen- vergleich
VM.	4,5 + 2,8		3,3 + 2,0		
p. perf.	4,6 + 2,6		2,7 + 2,2		
1 h p. perf.	4,3 + 3,1		3,9 + 2,9		
2 h p. perf.	5,0 + 3,7		3,5 + 2,9		
3 h p. perf.	5,7 + 4,3		3,6 + 2,9		
12 h p. perf.	3,5 + 4,3		3,7 + 4,4		
36 h p. perf.	1,0 + 0,7		1,1 + 0,9		
72 h p. perf.	0,9 + 0,7		1,4 + 0,6		
1 Wo p. perf.	1,9 + 1,9		3,0 + 1,8		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Signifikanzniveau, $p < 0.05$

** oder oo = Signifikanzniveau, $p < 0.01$

p. perf. = post perfusionem

4.2. Beschreibung der Ergebnisse

Leukozyten

Die Leukozytenwerte steigen in beiden Gruppen bis 12 h p. perf. fortlaufend an. Für die Bolusgruppe ist der Anstieg zwischen 2 h und 12 h post perfusionem signifikant. Nach sieben Tagen liegen die Werte wieder im Bereich der Ausgangswerte.

Hämatokrit

Der Hämatokrit, die Hämoglobinwerte sowie die Erythrozytenwerte liegen innerhalb beider Gruppen im physiologischen Bereich und ändern sich nicht signifikant.

Thrombozyten

Bei den Thrombozytenwerten fällt neben einem diskontinuierlichen, nicht signifikantem Abfall der Werte bis 36 h und einem Anstieg über die Ausgangswerte nach 72 h und 1 Woche nach Infusion bzw. Bolusinjektion auf. Im 36 h-Wert liegen die Werte der Bolusgruppe signifikant höher als die der Infusionsgruppe. Alle Werte liegen im physiologischen Bereich.

Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphor

Innerhalb einer jeden Gruppe und zwischen den beiden Gruppen weisen die Natrium-, Kalium-, Chlorid- und Phosphorwerte keine signifikanten Unterschiede auf.

Calcium

Die Serum-Calciumspiegel zeigen bis 12 h nach Infusion bzw. Bolusgabe eine leichte Abnahme, die für den 2-h Wert in der Infusionsgruppe gegen den Vorwert und gegenüber dem Vergleichswert der Bolusgruppe signifikant ist.

Creatininkinase

Die Creatininkinase steigt in der Bolus- und in der Infusionsgruppe bis 12 h nach der 5-FUDR-Applikation signifikant auf 2891 bzw. 5151 U/l an. Weiterhin besteht ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich nach 36 und 72 Stunden und 1 Woche. Dabei liegen die Werte der Infusionsgruppe über denen der Bolusgruppe.

Harnstoff und Kreatinin

Die Harnstoff- und Kreatininwerte zeigen während der gesamten Verlaufskontrolle keine signifikanten Veränderungen.

Gesamt-Protein

Beim Gesamt-Protein ist eine Abnahme der Konzentration bis 3 h post perfusionem in beiden Gruppen festzustellen. Signifikante Unterschiede zwischen der Bolus- und der Infusionsgruppe bestehen im 36 h-, 72 h- und 1 Wochenwert. Hierbei liegen die Mittelwerte der Infusionsgruppe unter denen der Bolusgruppe.

Gesamt-Bilirubin und γ -GT

Das Gesamt-Bilirubin und die γ -GT verändern sich in keiner der beiden Gruppen signifikant. Die Werte liegen zu allen Zeitpunkten im Bereich der physiologischen Norm bzw. der Vorwerte.

Alkalische Phosphatase

Die AP zeigt bei der Bolusgruppe einen signifikanten Anstieg auf 274 U/l im 12 h-Wert nach der Zytostatikumapplikation. Der 3 h-Wert post perfusionem stellt in der Infusionsgruppe ein Maximum dar. Der 72-h Wert der Infusionsgruppe ist gegen den Vergleichswert der Bolusgruppe signifikant erhöht. In beiden Gruppen liegen die 1 Wochenwerte unter den Ausgangswerten, in der Infusionsgruppe liegt diesbezüglich eine Signifikanz vor.

α -Amylase

Die α -Amylase weist keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. In beiden Gruppen stellt der 12 h-Wert einen Maximalwert dar.

Lipase

Die Lipase ist bei der Bolusgruppe im 36-h Wert mit 64 U/l signifikant erhöht. Bei der Infusionsgruppe liegt eine Signifikanz im 12 h- und 36 h-Wert mit 152 bzw. 105 U/l vor. Der 12 h Wert der Infusionsgruppe ist signifikant höher als der der Bolusgruppe (152 U/l gegenüber 61 U/l).

GPT

Die GPT zeigt eine signifikante Erhöhung im 12 h- und 36 h-Wert mit 35 und 38 U/l bei der Bolusgruppe sowie im 12 h-Wert mit 47 U/l bei der Infusionsgruppe. Im Gruppenvergleich liegt der

Mittelwert der Vorwerte in der Infusionsgruppe signifikant über dem der Bolusgruppe.

GOT

Die GOT weist in beiden Gruppen einen Anstieg mit Signifikanz im 12 h-Wert auf (73 bzw. 88 U/l). Nach einer Woche sind die Vorwerte wieder erreicht.

Laktat

Die Plasma-Laktatwerte zeigen keine signifikanten Unterschiede innerhalb einer Gruppe bzw. zwischen beiden Gruppen auf. Alle Werte liegen im Bereich der physiologischen Norm.

5. Diskussion

5.1. Analyse der Blut- und Serumwerte und Vergleich des eigenen Modells mit der isolierten extrakorporalen gastrointestinalen Perfusion

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die isolierte, intraarterielle hepatointestinale Perfusion.

Die spezielle Aufgabe der vorliegenden Arbeit umfaßt die Dokumentation verschiedener Blut- und Serumparameter und deren Normabweichungen nach intraarterieller hepatointestinaler Bolusinjektion bzw. Infusion eines Zytostatikums. Bedeutende Veränderungen zeigen sich bei Leber- und Pankreasenzymen.

Die GPT weist im 12 h- bzw. 36 h-Wert in beiden Gruppen eine signifikante Erhöhung gegenüber den jeweiligen Vorwerten auf. Es bestehen jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Zu allen Zeitpunkten liegen die Werte im Bereich der physiologischen Norm. Nach einer Woche sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Im Vergleich mit der Perfusion des Gastrointestinaltraktes mittels isoliertem extrakorporalem Kreislauf zeigen sich hier deutliche Unterschiede (75, 81, 83, 85). So liegen bei der gastrointestinalen Perfusion (GIP)

schon die Werte der Kontrollgruppe bestehend aus Schweinen, die keinen Zytostatikumzusatz zum Perfusat erhalten, deutlich über denen der in dieser Arbeit untersuchten Schweine der Bolus- und Infusionsgruppe.

Unter Zusatz von 1 mg/kg KGW 5-FUDR steigt die GPT-Serum-Aktivität bei der GIP bis auf 136 U/l gegenüber 38 U/l in der Bolusgruppe bzw. 50 U/l in der Infusionsgruppe des hepatointestinalen Perfusionsmodells (HIP). Dabei werden bei der HIP sowohl in der Bolus- als auch in der Infusionsgruppe 10 mg/kg 5-FUDR appliziert. Das entspricht der zehnfachen Dosis des GIP-Modells.

Die GOT-Aktivität im Serum weist in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg im 12 h-Wert auf. Jedoch wird die physiologische Norm dabei nur wenig überschritten. Signifikante Gruppenunterschiede zeigen sich nach der 5-FUDR-Gabe nicht. Bei den Leberenzymen ist zwar innerhalb beider Gruppen ein signifikanter Anstieg der GOT- und GPT-Aktivitäten nach 5-FUDR-Gabe festzustellen, es läßt sich aber kein gesicherter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen. Jedoch liegen die Werte der Infusionsgruppe im Trend über denen der Bolusgruppe. Letzteres deckt sich mit den Ergebnissen von Bartkowski et al. (10) in einem Versuchsmodell an Ratten, der für die intra-arterielle Infusion gegenüber der Bolusgabe eine höhere lokale Toxizität nachweist.

Im Vergleich des HIP-Modells gegen das GIP-Modell sind bezüglich der GOT-Aktivität gravierende Unterschiede festzustellen. So liegt bei den Kontrollschweinen des GIP-Modells die GOT-Serum-Aktivität 24 h post perfusionem bei 324 U/l, bei den Schweinen der 5-FUDR Gruppe gar bei 1068 U/l. Hingegen weisen die Schweine der Bolus- bzw. Infusionsgruppe des HIP-Modells Maximalwerte von 73 bzw. 88 U/l 12 h post perfusionem auf.

Bezüglich der Pankreasenzyme zeigt die Lipase deutliche Veränderungen. In beiden Gruppen ist nach 12 h ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen.

Der 12 h-Aktivitätswert der Infusionsgruppe liegt dabei signifikant über dem der Bolusgruppe.

Auch hier zeigen sich bei den entsprechenden Werten des GIP-Modells mit 429 U/l bei den Kontrollschweinen und 626 U/l bei den Schweinen der 5-FUDR Gruppe erhebliche Unterschiede zum HIP Modell mit 63 U/l bzw. 152 U/l bei den Schweinen der Bolus- bzw.

Infusionsgruppe.

Die AP-Aktivität zeigt im 72 h-Wert der Infusionsgruppe eine signifikante Erhöhung gegenüber der Bolusgruppe.

Damit weisen sowohl Lipase als auch AP signifikant höhere Werte in der Infusionsgruppe als in der Bolusgruppe nach 5-FUDR Applikation auf.

Die Aktivitätserhöhung insbesondere der Lipase muß als ein Indiz für einen reversiblen Schädigungsprozeß am Pankreas infolge der 5-FUDR-Applikation gesehen werden.

Daß dabei die Infusionswerte höher als die Boluswerte sind, ist aufgrund der höheren Einwirkzeit des Zytostatikums während der Infusion zu erklären.

Tabelle 3

Gegenüberstellung der Maximalwerte von GOT, GPT und Lipase nach Applikation von 10 mg/kg KGW 5-FUDR im HIP- und 30 mg/ Tier 5-FUDR im GIP-Modell (75)

Parameter	HIP		GIP	
	Bolus- gruppe n=9	Infusions- gruppe n=9	Kontroll- gruppe n=13	5-FUDR- gruppe n=12
GOT (U/l)	73	88	394	1068
GPT (U/l)	38	50	66	136
Lipase (U/l)	63	152	429	626

Im Rahmen der histologischen Untersuchungen kann Wyrwoll (87) bei gleicher Dosierung wie in der vorliegenden Arbeit (10mg/kg KGW 5-FUDR) weder an der Leber noch am Pankreas pathologische Befunde erheben.

Im Gegensatz dazu stellt Wissler (85) bei den mikromorphologischen Organuntersuchungen der Schweine des GIP-Modells schon bei den Kontrolltieren zentrolobuläre Leberzellnekrosen und akute nekrotisierende Pankreatitiden und autolytische Prozesse am

Pankreas fest.

Interessant ist auch der Vergleich der pathohistologischen Befunde am Magen zwischen beiden Perfusionsmodellen (GIP und HIP) Während Wyrwoll (87) keine von der Norm abweichenden Befunde feststellen kann, erhebt Wissler (85) bei den Schweinen der 5-FUDR-Gruppe folgende pathologische Befunde:

1. Subepitheliale Hyperämie und Hämorrhagie
2. Magenschleimhauterosionen
3. Submuköse Ödeme

Das Auftreten dieser Veränderungen ist möglicherweise auf die Applikation des Zytostatikums in das gesamte Versorgungsgebiet des Truncus coeliacus zurückzuführen. Es gelangt hierbei mit dem Blutstrom über die A. lienalis in die A. gastrica sinistra, in die A. diverticuli, in den R. gastrolienalis sowie in die A. gastroepiploica sinistra (63) (siehe Abb. 4).

Bei der HIP hingegen wird das Zytostatikum selektiv in die A. hepatica appliziert. Diese gibt nur die A. gastroepiploica dextra mit den Rr. gastrici und die A. gastrica dextra an den Magen ab (63). (siehe Abb. 5)

Es wäre daher denkbar, daß über die A. hepatica bei der HIP vergleichsweise weniger 5-FUDR zum Magen gelangt als über den Tr. coeliacus bei der GIP. Schlüssig beweisen läßt sich diese Vermutung anhand der pathohistologischen Befunde von Wyrwoll (87) nicht, da dieser auch an den mit hohen 5-FUDR Dosen perfundierten Organen (Leber, Pankreas, Darm) keine pathologischen Befunde erheben kann.

Die Creatininkinase-Aktivitäten steigen in beiden Gruppen signifikant im 12 h-Wert an. Der nach der Methode von Bickhard (14) zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Organ- (Leber-) und Muskelschäden gebildete Quotient aus dem jeweiligen Mittelwert von GOT- und CK-Aktivität, ist in allen Fällen kleiner als 0,5. Dieses spricht für Muskelschäden als Ursache für die Enzymaktivitätserhöhung. Die Muskelirritationen dürften stress- und operationstraumatisch bedingt sein.

Die Thrombozyten fallen in beiden Gruppen leicht und nicht signifikant bis zum 3 h- bzw. 36 h-Wert bei der Bolus- bzw. Infusionsgruppe ab, um dann nach 72 h und 1 Woche reaktiv in beiden Gruppen über den Vorwert hinaus wieder anzusteigen.

Die Thrombozytenwerte liegen zu allen Zeitpunkten im Rahmen der physiologischen Norm.

Die Leukozyten steigen in beiden Gruppen an. Signifikanz kann für die 2 h-, 3 h- und 12 h-Werte der Bolusgruppe nachgewiesen werden. Im 3 h- und 12 h-Wert besteht zwischen Bolus- und Infusionsgruppe ein signifikanter Unterschied. Die Werte der Bolusgruppe liegen dabei über denen der Infusionsgruppe.

5.2. Kritisches Resümee

Die HIP stellt in Anbetracht der geringen regionalen Toxizität und der praktisch nicht nachweisbaren systemischen Nebenwirkung erstmalig eine Möglichkeit zur gleichzeitigen intraarteriellen Zytostatikumbehandlung der Leber und des größten Teils des Intestinaltraktes (alle kranialen Darmabschnitte bis zum Colon transversum) dar. Eine Kanülierung der A. mesenterica caudalis ist beim Läufer Schwein im Gegensatz zum Menschen nicht möglich. Die gleichzeitige Verabreichung eines Zytostatikums in den Darm (exklusive der kaudalen Darmabschnitte) und seine Anhangsorgane ist bis dato nur mittels der GIP via extrakorporalem Kreislauf gelungen (75, 81, 83, 85).

Diese Methode ist jedoch von der Operationstechnik sehr aufwendig und stellt für sich alleine, ohne die Applikation eines Zytostatikums zum Perfusat, schon eine erhebliche Noxe für das perfundierte Gewebe dar. Dies dokumentiert sich in einer erheblichen Erhöhung der Transaminasen- und Pankreasenzym-Aktivitäten schon bei den Schweinen der Kontrollgruppe, die bei der GIP mit extrakorporalem Kreislauf ein Perfusat ohne 5-FUDR erhalten. Die Werte liegen weit über denen des HIP Modells, obwohl hier die zehnfache 5-FUDR-Konzentration als Bolusinjektion bzw. Infusion verabreicht wird (siehe Tabelle 3).

Das chirurgisch bedingte Trauma bei der HIP ist gegenüber der GIP sehr klein, da beim Menschen im Gegensatz zum Schwein eine direkte Punktion der A. femoralis in Lokalanästhesie also ohne allgemeine Anästhesiebelastung möglich ist.

Inwieweit die hohen regionalen Dosen vom Perfusionszielgebiet absorbiert und an Leber- und Darmzellen gebunden werden bzw. in

den systemischen Kreislauf übergehen, kann noch nicht entschieden werden. Solche Untersuchungen wurden aber an den gleichen Tieren durchgeführt, die Ergebnisse der 5-FUDR-Spiegel liegen allerdings noch nicht vollständig vor. Nach Untersuchungen von Holl et al. (39) liegt die Absorption von 10-30 x niedrigeren Mengen an FUDR durch die Leber bei 95-97%.

Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich die Leber- und Darmextraktionsraten nach Bolusinjektion bzw. Infusion voneinander unterscheiden.

Ausblickend läßt sich folgendes sagen:

Da beim Menschen im Gegensatz zu den Versuchsschweinen die perkutane Katheterplatzierung auch in die A. mesenterica caudalis bzw. inferior durchführbar ist, wäre die gleichzeitige Perfusion der Leber und des gesamten Intestinaltraktes denkbar.

Die gleichzeitige Lebermetastasenbehandlung und die Primärtumor-Rezidivprophylaxe (insbesondere colorektaler Karzinome) scheint so möglich.

6. Schrifttumsverzeichnis

1. ADSON M.A., VAN HEERDEN J.A.: Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 191, 576-583 (1980)
2. AIGNER K., WALTHER H., TONN J.C., KRAHL M., WENZL A., MERKER G., SCHWEMMLE K.: Die isolierte Leberperfusion mit 5-Fluorouracil (5-FU) beim Menschen. Chirurg. 53, 571-573 (1982)
3. AIGNER K., Walther H., TONN J.C., WENZL A., HECHTEL R., MERKER G., SCHWEMMLE K.: First experimental and clinical results of isolated liver perfusion with cytotoxics in metastases from colorectal primary. Rec. Res. Cancer Res. 86, 99-102 (1983)
4. AIGNER K., WALTHER H., TONN J.C., LINK K.H. SCHOCH P., SCHWEMMLE K.: Isolated liver perfusion in advanced metastases of colorectal cancer. Onkologie 7, 13-21 (1984)
5. ANSFIELD F.J., RAMIREZ G., DAVIES H.L. jr., WIRTANEN G.W., JOHNSON R.O., BRYAN G.T., MANALO F.B., BORDEN E.C., DAVIES T.E., ESMAILI M.E.: Further clinical studies with intrahepatic arterial infusion with 5-Fluorouracil. Cancer 36, 2413-2417 (1975)
6. ARDENNE M.von, CHAPLAIN R.A.: In-Vivo-Versuche zur Krebsmetastasen-Mehrschritt-Prophylaxe durch starke Intensivierung des O_2 Stoffwechsels aller Gewebe. Naturwiss. 58, 221-227 (1971)
7. ARDENNE M.von: Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie. 2. Auflage Thieme, Stuttgart (1980)
8. AUSMAN R.K.: Development of a technic for isolated perfusion of the liver. N.Y. State J. Med. 61, 3993-3998 (1961)

9. BALASEGARAM M.: Management of primary liver cell carcinoma
Am. J. Surg., 130, 33-39, (1975)
10. BARTKOWSKI R., BERGER M.R., AGNIAR J.L., HENNE T.H., DÖRSAM
J., GEDHAAR G.H., SCHLAG P., HERFARTH C.: Experiments on
the efficacy and toxicity of locoregional chemotherapy of
liver tumors with 5-Fluoro-2'-Desoxyuridine (FUDR) and
5-Fluorouracil (5-FU) in an animal Model. J. Cancer
Res. Clin. Oncol. 111, 42-46 (1986)
11. BEDIKIAN A.Y.: Regional and systemics chemotherapy for
advanced colorectal cancer: a review. Dis. Colon Rectum 26,
327-332 (1983)
12. BENMARK S., HAFSTROM L.: The natural history of primary
and secondary malignant tumors of the liver. Cancer 23,
198-202 (1969)
13. BENGTTSSON G., CARLSSON G., HAFSTROM L., JONSSON P.: Natural
history of patients with untreated liver metastases from
colorectal cancer. Am. J. Surg. 141, 586-589 (1981)
14. BICKHARDT K.: Ein enzymatisches Verfahren zur Erkennung von
Muskelschäden beim lebenden Schwein. Dtsch.
Tierärztl. Wschr. 76, 691-694 (1969)
15. BIERMAN H.R., BYRON R.L. jr., KELLEY K.H., GRADY A.: Studies
in blood supply of tumors in man; III: vascular patterns of
liver by hepatic arteriography in vivo (abstr.). J. Natl.
Cancer Inst. 12, 107 (1951)
16. BOOTH N.H., MC DONALD L.E.: Veterinary pharmacology and
therapeutics. Fifth Edition The Iowa State University
Press 783-796 (1982)
17. BRASFIELD R.D., BOWDEN L., MC PEAK C.L.: Major hepatic
resection for malignant neoplasms of the liver. Am. Surg.
176, 171-181 (1972)

18. BREEDIS C., YOUNG G.: The blood supply of neoplasm in the liver. *Am. J. Pathol.* 30, 969-985 (1954)
19. CALABRESI P., PARKS R.E.: Alkylating agents, antimetabolites, hormones and other antiproliferating agents. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman L.S., Gilman A., Eds.), 1348-1395; Mc Millan London (1971)
20. CAVALIERE R., CIACATTO E.C., GIOVANELLA B.C., HEIDELBERGER C., JOHNSON R.O., MARGOTTINI M., MONDOVI B., MORICA G., ROSSI-FANELLI A.: Selektive heat sensitivity of cancer cells: Biochemical and Clinical Studies. *Cancer* 20, 1351-1381 (1967)
21. CREECH O. jr., KREMENTZ E.T., RYAN R.F., WINBLAD J.N.: Chemotherapy of cancer, regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann. Surg.* 147, 616-621 (1958)
22. DOUGLASS C.C.: Prolongation of survival with periodic percutaneous multidrug arterial infusions in patients with primary and metastatic gastrointestinal carcinoma to liver. *Proc. Am. Soc. clin. Oncol.* 21, 416 (1980)
23. ENSMINGER W.D., ROSOWSKY A., RASO V., LEVIN D.C., GLODE M., COME S., STEELE G., FREI E.: A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusion of 5-Fluoro-2'-desoxyuridine and 5-Fluorouracil. *Cancer Res.* 38, 3784-3792, (1978)
24. ERHARDT W., HEBESTEDT M., RECHL H., RIEDL V., BACHMEIER J., BOLLWAHN W., SCHEBITZ H., BLÜMEL G.: Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R. 1929) i.m. und Etomidat (R 16659, R 16660) i.v.. *Tierärztl. Umschau* 7, 463-468 (1983)

25. ERHARDT W., WYRWOLL P., HABERSTROH J., LANGER C.: Pharmakokinetik von 5-FUDR nach i.a. hepatointestinaler Bolusinjektion und Infusion am Schwein. Extraktionsrate von Leber und Darm. Wissenschaftl. Veröffentlichung in Vorbereitung
26. FLANAGAN L.Jr., FOSTER J.H.: Hepatic resection for metastatic cancer. *Ann. J. Surg.* 113, 551-557, (1967)
27. FORTNER J.G., MULCARE R.J., SOLIS A., WATSON R.C., GOLBEY R.B.: Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Am. Surg.* 178, 162-172 (1973)
28. FORTNER J.G., DONG K.K., MACLEAN B.J.: Major hepatic resection for neoplasia: personal experience in 108 patients. *Ann. Surg.* 188, 363-71 (1978)
29. FORTNER J.G., SILVIA J.S., GOLBEY R.B., COX E.B., MACLEAN B.J.: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann. Surg.* 199, 306-316, (1984)
30. FOSTER J.H., BERMAN M.M.: Solid liver tumors. In Ebert P.A. (Ed.): *Major Problems in clinical surgery* 22, 209 Saunders: Philadelphia (1977)
31. FOSTER J.H.: Survival after liver resection for secondary tumors. *Am. J. Surg.* 135, 389-394 (1978)
32. FÜRLI M., GARLT C., LIPPMANN R.: *Klinisch chemische Labor-diagnostik*. S. Hirzel, Leipzig, (1981)
33. GHUSSEN F., NAGEL K., ISSELHARD W.: Isolated liver perfusion in dogs. *Rec. Res. Cancer Res.* 86, 93-98 (1983)
34. HAHN R.G., MOERTEL C.G., SCHUTT A.J., BRUCKNER H.W.: A double-blind comparison of intensive course 5-fluorouracil by oral vs. intravenous route in the treatment of colorectal carcinoma. *Cancer* 35, 1031-1035, (1975)

35. HAMMERSMITH ONCOLOGY GROUP: Antibody-guided irradiation of malignant lesions: Three cases illustrating a new method of treatment. *Lancet*/II: 1441-1443, (1984)
36. HEALY J.E.: Vascular patterns in human metastatic liver tumors. *Surg. Gynecol. Obstet.* 120, 1187-1193 (1965)
37. HEBERER G., KÖK W., TSCHERME H.: Chirurgie 3. Auflage, Springer Berlin/Heidelberg/New York, (1980)
38. HILLING M.: Das Modell der experimentellen, extrakorporal induzierten Ganzkörperhyperthermie am tumortragenden Kaninchen - morphologische Untersuchungen. *Vet. med. Diss. München in Vorbereitung*
39. HOLL E., ZÄNKER K.S., LANGE J., SIEWERT J.R.: On differential affinities of two anticancer analogues to their target. *Proc. Future Trends in chemotherapy Bioscience Ediprint Inc., Geneva, Schweiz* (1984)
40. HUG O.: Moderne Strahlenbiologische Aspekte der Tumorthherapie. *Arch. Klin. Exp. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk.* 205, 37-48 (1973)
41. JAFFE B.M., DONEGAN W.L., WATSON F., SPRATT J.S. jr.: Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 127, 1-11 (1968)
42. JOHNSON L.P., RIVKIN S.E.: The implanted pump in metastatic colorectal cancer of the liver. Risk versus benefit *Am. J. Surg.* 149, 595-598 (1985)
43. JUNGERMANN K., MÖHLER H.: Biochemie. Springer Berlin, Heidelberg, New York (1980)
44. KEMENY N., PALY J., ODERMAN P., SHIKE M., CHUN H., PETRONI G., GELLER N.: Hepatic artery pump infusion: Toxicity and results in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Clin. Oncol.* 2, 595-600 (1984)

45. KINAMI Y., HIROSE M., TAKAMATU O.: One shot administration of antineoplastic agents in massive doses via the celiac artery for inoperable cancer of the liver. Jap. Surg. 2, 122-130 (1972)
46. KINAMI Y., MIYAZAKI: The superselektive and the selektive one shot method for treating inoperable cancer of the liver. Cancer 41, 1720-1727 (1978)
47. KIRCHER G.H.: Beitrag zur Bestimmung hämatologischer und biochemischer Normprofile des Hanford Miniaturschweines und des deutschen Landschweines in Abhängigkeit vom Lebensalter. Vet. med. Diss., München, (1976)
48. KLOPP C.T., ALFORD C., BATEMAN J., BERRY G.N. WINSHIP T.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methylhistamine hydrochloride. Ann. Surg. 123, 811 (1950)
49. KRAFT W.: in: Veterinärmedizinische Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle, 3. Auflage, Boehringer Mannheim (1985)
50. KREMENTZ E.T., CARTER R.D., SUTHERLAND C.M., CAMPBELL M.: The use of regional chemotherapy in the menagement of malignant melanoma. World J. Surg. 3, 289-304 (1979)
51. LANGE J., ZÄNKER K.S., SIEWERT J.R., EISLER K., LANDAUER B., KOLB E., BLÜMEL G., REMY W.: Extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie bei konventionell inkurablen Malignompatienten. Dtsch. med. Wschr. 108, 504-509 (1983)
52. LANGE J. ANGERER R., ZÄNKER K.S., SIEWERT J.R., BLÜMEL G.: Wirkung der Ganzkörperhyperthermie auf VX-2-Tumor des Kaninchens. Kongressbericht der 25.ten Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Chirurgie Graz, 100-101, (1984)
53. LANGE J.: Hyperthermiebehandlung in der Onkologie. München med. Wschr. 128, 18 (1986)

54. LEE Y.T.N., CHAN K.K., HARRIS P.A., Cohen J.L.:
Distribution of adriamycin in cancer patients. *Cancer* 45,
2231-2239 (1980)
55. LEMAN A.D., GLOCK R.D., MENGELING W.L., PENNY R.H.C.,
SCHOLL E., Straw B.: *Diseases of swine*, 5th edition by
Iowa State University Press (1981)
56. LOKICH J., BOTHE A., FINE N., PERRI J.: Phase I study of
protracted venous infusion of 5- fluorouracil. *Cancer* 48,
2565-2568 (1981)
57. MASSEY W.H., FLETCHER W.S., JUDKINS M.P., DENNIS D.L.:
Hepatic artery infusion for metastatic malignancy using
percutaneously placed catheters. *Am. Surg.* 121, (1971)
58. MATTSON W., JONSSON K., HELLEKANT C., HALLSTON L.:
Short-term intraarterial mitomycin C in hepatic metastases.
Acta Radiol. Oncol. 19, 321-325 (1980)
59. MERKER G. et al.: Ultrastructural changes in the dog liver
cell after isolated liver perfusion with various
Cytotoxins. *Rec. Res. Cancer Res.* 86, 103-109 (1983)
60. MOERTEL C.G.: Clinical management of advanced
gastrointestinal cancer. *Cancer* 36, 675-682 (1975)
61. MORI S., CLARKSON B., MASLE E.T., LAWRENCE W.: An experi-
mental perfusion system using the rabbit VX-2-carcinoma.
Surg. Res. 2, 268-282 (1962)
62. NEUNDORF R., SEIDEL H.: *Schweinekrankheiten* 2. Auflage Enke
Stuttgart (1977)
63. NICKEL R., SCHUMMER A., SEIFERLE E.: *Lehrbuch der Anatomie
der Haustiere III.* 167-181, Paul Parey Berlin (1976)

64. OBERFIELD R.A.: Prolonged and continuous percutaneous intraarterial hepatic infusion chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary. Rec. Res. Cancer Res. 86, 49-62 (1983)
65. OLIVER G.C. SHORB P.E.: The totally implantable infusion pump in treatment of metastatic colorectal cancer. Dis. Colon Rectum 28, 18-23 (1985)
66. PATT J.Z., G.M.MAVLIGIT V.P. CHUANG: Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of mitomycin C and flox-uridine (FUDR) an effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in the liver. Cancer 46, 261-265 (1980)
67. PETREK J.A., MINTON J.P.: Treatment of hepatic metastases by percutaneous hepatic arterial infusion. Cancer 43, 2182-2188 (1979)
68. PIROTH H.D., HOFFMANN H.W., HENSER Y., WEISE W. und GROSS L.: Regionale , transfemorale, intraarterielle Chemotherapie mittels selektiver Katheterplatzierung. Strahlenther. Onkol. 162, 115-122 (1986)
69. RABEN R.W.: Hepatectomie, 16 ienne Congrès de la Société de Chirurgie, Bruxelles Abstr. 109 (1955)
70. RAMMING K.P., HASKEL A., TESLER A.S.: Gastrointestinal tract neoplasms. Cancer Treatment 269, 319-324 (1980)
71. RAMMING K.P.: The effectiveness of hepatic artery infusion in treatment of primary hepatobiliary tumors. Sem. Onc. 10, 199-205 (1983)

72. REED M.L., VAITHEVICINS V.K., AL-SARRAF M., VAUGHN C.B., SINGHAKOWINTA A., SEXON-PORTE M., IZBICKI R., BAKER L., STRAATSMA G.W.: The practicality of chronic hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies. Ten-years results of 124 patients in a prospective protocol. *Cancer* 47, 402-409, (1981)
73. RYAN R.F., KREMENTZ E.T., CREECH O. jr., WINBLAD J.N., CHAMBLEE W., CHEEK H.: Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extracorporal circuit. *Surg. For.* 8, 158-161 (1958)
74. SCHOCK D., EISELE R.: Chirurgische Aspekte des kolo-rektalen Karzinoms. *Z. Allg. Med.* 61, 944-947 (1985)
75. SCHÜTZ C.: Die isolierte gastrointestinale Perfusion am Schwein - Hämatologische und serologische Untersuchungen. *Vet. med. Diss.*, München (1985)
76. SCHULZE W., BICKHARDT K., BOLLWAHN W., v.MICKWITZ G., PLONAIT H.: Klinik der Schweinekrankheiten, M.& H. Schaper, Hannover, 395-396 (1980)
77. SHOPE R.E.: Infectious papillomatosis of rabbits. *J. Exp. Med.* 58, 607 (1933)
78. SINDELAR W.F.: Isolation-Perfusion of the liver with 5-Fluorouracil. *Ann. Surg.* 201, 337-343 (3/1985)
79. STEHLIN J.S., GIOVANELLA B.C., STORM F.K.: A simplified technique for hyperthermia perfusion for melanoma of the extremities. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140, 339-348 (1975)
80. TEMPEL K.: Radiologie für Veterinärmediziner, Enke Stuttgart (1983)
81. WEINHARDT H.: Die isolierte gastrointestinale Perfusion am Schwein - operative Durchführung und Monitoring, *Med. Diss.*, T.U. München (in Vorbereitung)

82. WEISS G.R., GARNICH M.B., OSTEEN R.T., STEELE G.D., WILSON R.E., SCHADE D., KAPLAN W.D., BOXT L.M., KAIDARPA K., MAYER R.J., FREI E.T.: Long-term hepatic arterial infusion of 5-Fluorodesoxyuridine for liver metastases using an implantable infusion pump. Clin. Oncol. 1, 337-344 (1983)

83. WENZL M.: Die isolierte gastrointestinale Perfusion am Schwein - die technische Durchführung und Messung des FUDR-Plasma-Spiegels im extrakorporalen Kreislauf. Med. Diss., T.U. München (in Vorbereitung)

84. WILSON S.M., ADSON M.A.: Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. Arch. Surg. 111, 330-334 (1976)

85. WISSLER R.: Die isolierte gastrointestinale Perfusion am Schwein - makro- und mikromorphologische Untersuchungen der perfundierten Organe. Vet. med. Diss., München (1985)

86. WOOD C.B., GILLIS C.R., BLUMGART L.H.: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. Clin. Oncol. 2, 285-288, (1976)

87. WYRWOLL P.: Die isolierte hepatointestinale Perfusion am Schwein - makro- und mikromorphologische Untersuchungen der perfundierten Organe. Vet. med. Diss., München (in Vorbereitung)

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird mit der hepatointestinalen Perfusion (HIP) nach selektiver Katheterplatzierung unter Röntgenkontrolle an 18 Schweinen in die A. hepatica und A. mesenterica cranialis eine Möglichkeit zur gleichzeitigen intraarteriellen Bolusinjektion bzw. Infusion eines Zytostatikums (5-FUDR, 10 mg/kg KGW) in Leber und Darm vorgestellt.

Das besondere Interesse gilt dabei der Beeinflussung mehrerer Blut- und Serumparameter durch die selektive Applikation des Zytostatikums.

Signifikante Veränderungen zeigen sich bei den Transaminasen. Sowohl die GPT- als auch die GOT-Aktivitäten im Serum sind bei der Bolusinjektion bzw. Infusion in den ersten 12-72 h nach der 5-FUDR-Applikation erhöht. Die Meßwerte liegen aber noch im Bereich der physiologischen Norm oder nur geringfügig darüber. Zwischen den beiden Applikationsarten bestehen hierbei keine signifikanten Unterschiede.

Dem hingegen zeigen sich bezüglich der Parameter Lipase und AP signifikante Unterschiede zwischen den Schweinen der Bolusgruppe und denen der Infusionsgruppe im 12 h-Wert post applicationem. In beiden Fällen liegen die Werte der Infusions- über denen der Bolusgruppe.

Alle untersuchten Parameter weisen 1 Woche nach der HIP wieder Werte im Bereich der physiologischen Norm auf.

8. Summary

Isolated hepato-intestinal application of chemotherapeutics via selective intraarterial catheter placement in pigs.

Effects on parameters of hematology and clinical chemistry.

Hepato-intestinal perfusion (HIP) was performed in 18 pigs following selective catheter placement (under x-ray control) into the hepatic and cranial mesenteric arteries. Thus a method for simultaneous intraarterial bolus injection or infusion of a cytostatic (5-FUDR, 10mg/kg) into the liver and intestine is introduced. Special attention was directed to the effect of the selective application of the cytostatic on several parameters of hematology and clinical chemistry.

Significant alterations were found in serum transaminase activities. Both GPT and GOT activities were deviated between 12 and 72 hours following application of 5-FUDR by infusion or bolus injection. However, all values remained within physiological limits or barely exceeded them.

No significant differences in those parameters were detected between the bolus injection and the infusion group.

By contrast, significant differences in lipase and AP activities 12 hours post application were found between the two groups. In both cases the values of the infusion group were higher.

All parameters determined were within normal limits one week after HIP.

9. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Amino-Transferase
A. mes. cran.	Arteria mesenterica cranialis
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
bzw	beziehungsweise
ca.	circa
Ch.	Charriere, 1 ch = 1/3 mm Durchmesser
CK	Creatininkinase
cm	Zentimeter
d.h.	daß heißt
DL	Deutsches Landschwein
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
etc.	et cetera
5-FU	5-Fluorouracil
5-FUDR	5- Fluorodesoxyuridin (Floxuridin)
g	Gramm
GIP	Gastrointestinale Perfusion
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	γ -Glumatyl-Transferase
h	Stunde
HIP	Hepatointestinale Perfusion
HLM	Herz-Lungen-Maschine
i.a.	intraarteriell
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
Lit.	Literaturstelle
max.	maximal
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol

m-RNS	messenger-Ribonukleinsäure
n	Anzahl der Tiere
PIET	Pietrain
p. op.	post operationem
p. perf.	post perfusionem
prae op.	prae operationem
R.	Ramus
Rr.	Rami
s	Standardabweichung
Tr.	Truncus
V.	Vena
Vv.	Venae
VW	Vorwert
x	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel
Ø	Durchschnitt

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Leiter des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, danke ich für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz sowie die jederzeit gewährte fachliche Beratung.

Frau Prof. Dr. med. vet. U. Matis danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Dr. med. Dr. med. habil. J. Lange habe ich für die Überlassung des Themas zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt. Erst sein großes Engagement, seine stete Hilfsbereitschaft, Anleitung und konstruktive Kritik ermöglichten das Erstellen dieser Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. K. Lehner und Herrn Dr. med. J. Gmeinwieser vom Institut für Röntgen-diagnostik des Klinikums rechts der Isar für die fachliche Anleitung bei der Durchführung der Katheterplatzierung und der Anfertigung von Angiographien.

Großen Dank schulde ich allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, insbesondere Herrn und Frau Pauli, Herrn G. Hörl, Herrn Dr. Dipl. Ing. I. Brauner, Herrn Dr. Dipl. Ing. O. Petrowicz und Herrn Dr. Dipl. Ing. G. Zimmermann für ihre technische Hilfe.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Langer vom Gastro-enterologischen Labor des Klinikums rechts der Isar für die Durchführung der 5-FUDR Konzentrationsbestimmungen.

Lebenslauf

Ich, Jörg Haberstroh, wurde am 3. Mai 1956 als Kind des kaufmännischen Angestellten Gerd-Richard Haberstroh und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Meynen, in Moers geboren.

Meine Schulzeit verbrachte ich in Neukirchen-Vluyn, wo ich am 4. Juni 1975 das Abitur bestand.

Bis zur Zulassung zum Studium der Tiermedizin im November 1979 an der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, war ich als Tierarzthelfer an einer Klinik für Pferde und in kurativen Praxen tätig.

Am 13. November 1984 bestand ich die tierärztliche Prüfung.

Im Februar 1985 erhielt ich die Approbation als Tierarzt.

Von November 1984 bis November 1986 arbeitete ich an meiner Dissertation am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München.

Seit Juni 1986 bin ich Assistent an der Chirurgischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Am 11. Juli 1986 heiratete ich die Krankenschwester Gudrun Hiltel.

Wir sind Eltern einer Tochter.

